ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE – 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 – FAX : 01 40 46 87 55

Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D

Rapport, conclusions et recommandations

Au nom d'un groupe de travail

Sous la direction de Bernard Salle, Jean François Duhamel et la participation de Jean Claude Souberbielle (Paris)

Composition du groupe : Pr A Lapillonne (Paris) - Pr JF Duhamel (ANM) (secrétaire) -Pr JC Souberbielle (Paris)- Pr P Godeau ANM - Pr F. Tron (Rouen) - Pr J Menkès ANM- Pr JP Viard (Paris) - Pr JP Bonhoure ANM - Pr JM Bourre ANM - Pr Edgard Delvin (Montréal, ANM)- Pr B Salle ANM (rapporteur) - Pr D. Fouque (Lyon) - Pr JP Nicolas ANM - Pr M. Espie (Paris) Pr C Pierrot-Deseilligny (Paris)

Mai 2011 – Février 2012

J.C Souberbielle :	Métabolisme de la vitamine D
J.F Duhamel	Vitamine D et adolescence
A. Lapillonne	Vitamine D et nouveau né
P. Godeau	Vitamine D et Hta ; vitamine D et statines
F. Tron	Vitamine D et immunologie, maladies infectieuses
J. Menkès	Vitamine D et sujet âgé
J.P Bonhoure	Vitamine D et maladies cardio-vasculaires
D. Fouque	Vitamine D et néphropathies
J.P Nicolas	Vitamine D, diabète, syndrome métabolique
M. Espié	Vitamine D et cancer
J.P Viard	Vitamine D et Sida
C. Pierrot-Deseilligny	Vitamine D et neurologie

Commission X et XI - Procréation et Développement - Nutrition et maladies gastro intestinales

« Statut vitaminique D, actions extra osseuses et besoins quotidiens »

Rapport, Conclusions et Recommandations

B.Salle (rapporteur) - JF Duhamel (secrétaire) et avec la participation de JC Souberbielle (Paris)

Introduction :

La vitamine D ou vitamine antirachitique fut découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby et Mc Collum. ; en 1922 Goldblatt et Soames identifièrent un précurseur de la vitamine D dans la peau lorsque irradiée par le soleil ou les UVB ; en 1925 Hess prévient le rachitisme des ratons en les exposant au soleil.

La structure de la vitamine D fut identifiée en 1932 par Windaus qui montre que la vitamine D est produite par les ultra violets à partir de deux précurseurs: le 7 dehydro-cholestérol dans le derme et l'ergostérol dans les végétaux. La vitamine D est synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward qui obtient ainsi le prix Nobel de chimie en 1965.

Ce n'est qu'en 1968 que De Luca isole une substance active sérique la 25 0HD produite par le foie à partir de la vitamine D, considérée comme représentant le statut vitaminique D de l'individu ; deux ans plus tard Kodicek et Fraser trouvent un second métabolite la 1,25 dihydroxyvitamine D synthétisée au niveau du tube proximal du rein a partir de la 25 OHD .En 1975 Howle découvre le récepteur nucléaire du 1,25 OH2 et la même année Hausler découvre la protéine sérique transporteuse. Depuis lors dans les derniers 20 ans, il a été montré que l'hydroxylation de la 25 OHD pouvait se réaliser dans d'autres cellules : cellules de Langherans au niveau du pancréas, macrophages, cellules épithéliales.

Les besoins quotidiens en vitamine D ont été basés sur le contenu en vitamine D d'une cuillère à café (teaspoon) d'huile de poissons, une quantité suffisante pour prévenir le rachitisme chez l'enfant ou le raton. Une cuillère à café d'huile de poissons contient au minimum 400 UI de vitamine D soit 10 µg de vitamine D.

Le but de ce rapport est multiple :

- Définir la déficience et la carence en vitamine D à partir du dosage de la 25 OHD sérique
- Définir la toxicité de la vitamine D en fonction des apports et du taux de la 25 OHD
- Démontrer les effets bénéfiques de la vitamine D non seulement sur le métabolisme phospho-calcique et la prévention des maladies osseuses (rachitisme et ostéomalacie) mais dans d'autres affections telles que les infections, les maladies auto-immunes, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les cancers par inhibition des cellules tumorales.

Rappel du métabolisme de la vitamine D

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D_3 ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vitamine D_2 ou ergocalciférol d'origine végétale. Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, bien qu'il existe quelques rares sources alimentaires de vitamine D_3 (principalement les poissons gras marins) et que des suppléments sous forme de vitamine D_3 ou de vitamine D_2 soient disponibles, la peau, à partir du 7-dehydrocholestérol, peut synthétiser de la vitamine D_3 sous l'action des rayonnements UVB. Il faut bien comprendre que ces UVB ne sont présents en France que 6 mois environ (entre avril et octobre à Paris par exemple) et que ce n'est qu'à ces périodes que la synthèse cutanée de vitamine D3 est possible. Le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D car de nombreux facteurs que nous envisagerons dans le prochain chapitre peuvent inhiber sa production[1]. La vitamine D (D_2 ou D_3) doit ensuite être transformée dans le foie, puis dans les reins pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine. Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro-hormone » que comme une vitamine [2]. A coté de ses effets classiques bien connus sur le métabolisme phospho-calcique et osseux, la vitamine D a des effets de mieux en mieux documentés sur bien d'autres fonctions de l'organisme.
La vitamine D (D_2 ou D_3) est transportée dans le sang par la « vitamin D binding protein » (DBP) [3] et est hydroxylée dans le foie pour former la 25-hydroxy vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée ; plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus la 25OHD sérique augmente. La demi-vie de la 25OHD est de l'ordre de 3 semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu. Cela est un consensus. Cette 25OHD est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 alpha-hydroxylase, pour produire la 1,25 dihydroxy vitamine D ($1,25OH_2D$) ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ 4 heures). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, mais on sait aujourd'hui qu'elle est possible dans de très nombreux autres tissus.

L'hydroxylation par la 1 alpha-hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phospho-calcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH et inhibée par le FGF23, produit par les ostéocytes et les ostéoblastes, et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la $1,25OH_2D$ « hormone » qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules. Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phospho-calciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques où, une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines [4]. Les principaux tissus cible du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental, et les parathyroides où il contrôle la sécrétion de PTH. Ces différents effets sont nécessaires à la minéralisation osseuse. Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24 grâce à une 24-hydroxylase dont l'expression dans le tubule proximal est stimulée par le FGF23 et le calcitriol.

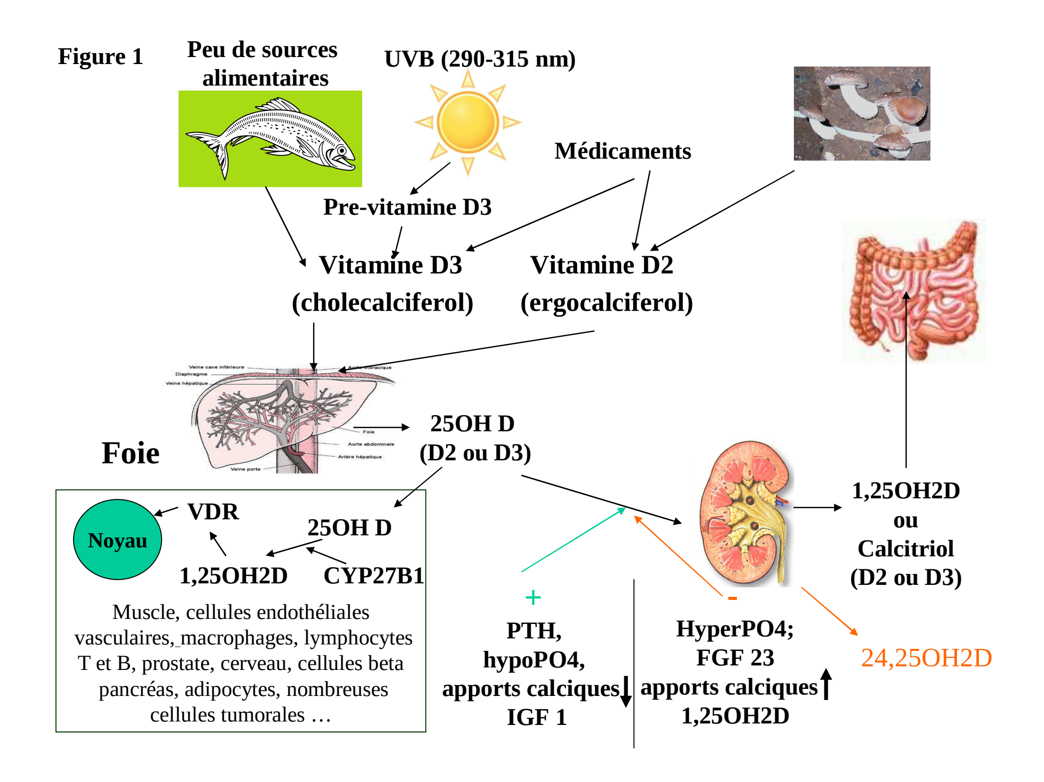
L'hydroxylation « périphérique » (non rénale) sur le carbone 1 est, elle, indépendante de la régulation phospho-calcique. Elle peut exister dans de très nombreux tissus pouvant exprimer à la fois le VDR et la 1 alpha-hydroxylase. La 25OHD pénètre dans les cellules de ces tissus et y est hydroxylée en $1,25OH_2D$ qui exerce ensuite localement (de manière « intracrine »)

des effets génomiques après liaison au VDR et formation d'un complexe avec le RXR (comme pour les effets classiques décrits plus haut). Le calcitriol formé dans ces tissus ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phospho-calcique sauf dans certaines situations pathologiques (en effet, la sarcoidose est souvent associée à une hypercalcémie provenant de l'activité de la 1-alpha hydroxylase dans les macrophages).Ce mécanisme est la base de très nombreux effets potentiels dits « non-classiques » de la vitamine D et des VDRE ont été identifiés sur environ 300 gènes [5].

Plus récemment des effets non génomiques de la vitamine D ont été identifiés. Le calcitriol circulant est en effet capable de se lier à des protéines membranaires mal identifiées (incluant probablement des variants du VDR) sur certaines cellules et induire des réactions enzymatiques et des modifications du flux de calcium intracellulaire dans les tissus concernés [6]. Ces modifications de concentration de calcium intracellulaire pourraient être impliquées dans la contraction musculaire, ou la sécrétion et l'action de l'insuline.

On peut enfin noter que différents polymorphismes des gènes codant pour la DBP [3], la 1 alpha-hydroxylase, le VDR [7] et la 24-hydroxylase ont été décrits et qu'ils ont probablement une influence significative sur le métabolisme et les effets de vitamine D.

La figure 1 résume le métabolisme de la vitamine D.



Le statut vitaminique D

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la 25 OHD sérique et non par la mesure de la vitamine D sérique ou de la 1,25 OHD2 D qui est une hormone. Dans une carence vitaminique D, la 1 25 OHD2 sérique peut être normale, basse ou élevée dépendant de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et du FGF 23.(8)

Le dosage de la 25 OHD sérique peut se faire en utilisant plusieurs techniques de dosage Les méthodes de détermination de la 25(OH) D ont évolué au cours des 40 dernières années, passant de l'utilisation de la protéine de liaison et des immuno-essais à la chromatographie à haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. L'inexactitude et l'imprécision de chaque méthode ainsi que les variations inter-laboratoires rendent difficiles l'interprétation clinique du statut vitaminique D. Le programme de contrôle de qualité externe DEQAS (http://www.deqas.org/), qui répertorie les résultats de plus de 600 laboratoires pratiquant 12 méthodes de dosage, illustre la diversité des résultats.(8)

La valeur seuil définissant l 'insuffisance en vitamine D est difficile à déterminer ; Lips propose de définir l'insuffisance en vitamine D à partir d'une concentration de 25 OHD en dessous de laquelle il existe des effets délétères pour la santé en particulier l'os du fait de l'hyperparathyroïdie et du remodelage osseux qui en découle (9). En effet, la relation 25 OHD et PTH est la plus intéressante à considérer. Elle permet de définir la concentration au dessous de laquelle une hyperparathyroidie secondaire peut apparaître. De nombreuses études dans la littérature ont démontré les variations de la PTH sérique inversement liées aux variations de la 25 OHD sérique chez les sujets adultes ou âgés. Ces études ont été bien commentées récemment par Aloia et collaborateurs. (10) Les apports calciques moyens de ces populations semblent un élément important. Schématiquement, la valeur seuil de 25OHD est aux alentours de 50 nmol/L lorsque les apports calciques moyens sont de l'ordre 1200 à 1500 mg/jour, de 75 à 80 nmol/L lorsque les apports calciques sont de l'ordre de 700 à 1000 mg/jour.

Les études d'intervention ont une importance majeure pour définir les effets positifs de la vitamine D ; en effet la réduction des fractures ou la réduction de risque de chutes chez le sujet âgé ne surviennent que si la concentration de 25OHD est supérieure à 75 nmol/L ou 30 ng / ml (Bischoff-Ferrari(11).

Un certain consensus est d'admettre une valeur seuil de 75 nmol/ comme valeur normale ; mais il est à noter comme nous le verrons que pour une valeur entre 75 et 200 nmol/L, il n'y a aucun signe d'intoxication. (12)

Si l'on accepte ce chiffre, il apparaît qu'en France le déficit en vitamine D est très fréquent (13,14). Les études publiées par Le Goaziou sur plus de 1000 sujets adultes objectivent un déficit dans 80% des cas dont 20% ont une carence (taux inférieur à 30 nmol/L).(13). Les apports journaliers conseillés par l'ANSES (AJC) pour la vitamine D en France semblent insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 75 nmol/L

Les raisons de cette déficience en France sont multiples (8)

- Pas de supplémentation systématique du lait, des produits laitiers ou de certains nutriments en vitamine D et consommation de lait basse en particulier chez les adolescents
- Prévention des cancers cutanés : les crèmes solaires empêchent toute synthèse de la vitamine D3
- Diminution de l'activité physique en plein air
- Prévalence du surpoids et de l'obésité

- Moindre synthèse de vitamine D chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes du fait de la diminution de synthèse du 7 déhydrocholestérol.
- Pigmentation variable de la peau,la mélanine diminuant la synthèse cutanée
- Habitudes vestimentaires, le port d'habits couvrants étant associé à des déficits profonds
- Habitudes alimentaires, la consommation de poissons marins augmentant le taux de 25 OHD (CF les Inuits, les Norvégiens)
- La saison, le lieu géographique et la pollution atmosphérique, l'exposition solaire étant plus élevée en été surtout dans le sud de la France.

Le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est donc pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D

La toxicité de la vitamine : L'analyse de la littérature montre que l'intoxication à la vitamine D, caractérisée par une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications extra-squelettiques, n'est jamais associée à des concentrations de 25OHD > 250 nmol/L (et en général bien supérieures). Les dosages effectués chez des sujets exposés de façon importante et constante au soleil, (surfeurs, pêcheurs des Iles du Pacifique, des Iles Aléoutiennes) montrent des taux de 25 OHD sériques compris le plus souvent entre 100 et 200 nmol/L alors que leur bilan calcique est strictement normal (15,16), et en particulier sans hypercalcémie ou hypercalciurie. Des sujets recevant des doses de 4000 UI de vitamine D par jour pendant plusieurs mois ne développent pas de signes cliniques ou biologiques d'intoxication. Néanmoins, il n'y a pas d'étude clinique dans la littérature sur la tolérance au long cours de concentrations supérieures à 150-200 nmol/L (plusieurs mois ou années) et cela dans des groupes importants de patients. (17)

Faut il doser la 25 OHD sérique en pratique clinique et quand ? Il n' y a pas de consensus aujourd'hui pour définir les patients chez qui doser la vitamine D et ceux chez qui donner de la vitamine D sans dosage préalable. Il faut certainement doser la vitamine D sérique chez des sujets présentant une pathologie, c'est à dire chez les sujets porteurs d'une maladie osseuse ou présentant des douleurs osseuses, chez les insuffisants rénaux, chez les sujets présentant une malabsorption intestinale, chez le sujet âgé présentant des chutes à répétition sans explication, et finalement lorsque un bilan phospho-calcique est demandé au même titre que la PTH sérique.(8) Au contraire, un dosage de la 25 OHD chez le diabétique, chez le sujet atteint d'un cancer (poumon, sein ou prostate), chez le sujet présentant une maladie auto immune et le sujet HIV positif peut se discuter.

Propriétés de la vitamine D

1 - Effet sur le métabolisme osseux :

La vitamine D par son métabolite actif la 1,25 OH2D stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit a pour conséquence une pathologie osseuse caractérisée par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte.(8)

Il est admis qu'il existe des déficits en vitamine D non accompagnés de rachitisme ou d'ostéomalacie. La diminution de l'absorption intestinale du calcium induit une élévation de la concentration de l'hormone parathyroïdienne qui stimule le remodelage osseux et à long

terme contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux, en particulier chez la femme ménopausée ou le sujet âgé.

Le rachitisme semble éradiqué dans les pays développés car les nourrissons reçoivent une supplémentation en vitamine D au moins les deux premières années de vie en France.

Une augmentation récente de cette maladie a toutefois été rapportée, en particulier chez les migrants et les enfants de milieux défavorisés, mais aussi dans des familles pratiquant des régimes alimentaires particuliers (végétalisme strict par exemple) Holick (18) Gartner (19)

Nous allons envisager quelques cas particuliers tout au long de la vie

A - La femme enceinte et le nouveau né

Chez la femme enceinte, la concentration sérique de 25 OHD est identique ou plus basse que celle chez la femme non enceinte mais diminue significativement en fin de grossesse surtout si la mère ne reçoit pas de vitamine D. sans que l'on ait pu démontrer que la grossesse par elle -même modifie l'hydroxylation hépatique de la vitamine D. La concentration plasmatique de 1,25(OH) 2D circulante augmente dès le début de la grossesse pendant le 1° et le 2° trimestre de la gestation associée à une augmentation de la DBP mais la 1-25 OH2 D libre n'augmente que durant le 3° trimestre (20-22). L'augmentation de la synthèse rénale de 1,25(OH) 2D reste a démontrer, mais il existe une synthèse extra rénale notamment dans les cellules déciduales placentaires (21). Il n'existe pas de corrélation entre le taux sérique de 1-25 OH2 D maternel et foetal à la naissance.))

La concentration des de la 25 OHD du foetus et du nouveau né à la naissance dans le sang du cordon est nettement inférieure à celle dans le sang de la mère et mais est très bien corrélée avec la concentration de la mère, supposant à la fois une diffusion aisée de ce métabolite à travers le placenta et une dépendance maternelle du foetus quant à ses réserves de vitamine D (20)

Sous les latitudes européennes et françaises en particulier, l'exposition au soleil peut être faible, et l'alimentation de l'adulte n'est pas systématiquement supplémentée comme cela est hiver ont des réserves insuffisantes en vitamine D alors que cette situation est rare dans les DOM-TOM. Un apport de 600 UI par jour ne prévient pas totalement la déficience en vitamine D de la femme enceinte. Un apport de 1000 UI/j au cours du dernier trimestre de la grossesse est recommandé afin de maintenir un statut vitaminique maternel adéquat et de promouvoir un statut fœtal suffisant (20).

Conséquences fœtales d'une carence en vitamine D chez la femme enceinte

Une carence sévère avec un taux plasmatique de 25 OHD inférieur à 25 nmol/L entraîne des troubles osseux graves avec rachitisme chez le nouveau né ; de plus l'adaptation néonatale du métabolisme calcique est perturbée avec une hypocalcémie néonatale sévère et durable (23). Cette carence sévère s'observe dans les pays où les habitudes religieuses et vestimentaires interdisent toute exposition au soleil, c'est à dire dans les pays musulmans aux habitudes strictes (Iran , Arabie Saoudite principalement) Il a été aussi rapporté, chez les femmes asiatiques végétariennes ne consommant pas de produits laitiers enrichis en vitamine D et vivant à Londres, des taux circulants de vitamine D très bas (36 % des femmes). 32 % des enfants avaient même des taux indétectables de 25 OHD et 50% des enfants avaient des taux

de phosphatases alcalines très élevés à la naissance (20). De même en 2000 nous avons montré dans une population de femmes iraniennes des taux circulants très bas ou nuls de 25(OH) D plasmatique dans 80% de la population étudiée (57 femmes). Les nouveau-nés avaient des taux bas ou indétectables avec des signes biologiques d'ostéomalacie (élévation de la PTH circulante et des phosphatases alcalines) (24)

A court terme, cette déficience ou carence en vitamine D maternelle entraîne chez le nouveau né à terme une hypocalcémie néonatale précoce ou tardive; de plus le contenu minéral osseux ou la masse osseuse à la naissance est abaissé en dessous de 30 grammes, ce qui peut avoir des conséquences chez l'enfant plus âgé et même chez l'adolescent avec diminution du pic de masse osseuse. Une étude récente montre que la carence en vitamine D chez la mère augmente le risque de maladie asthmatique chez le nourrisson à l'âge de 3 ans. (21)

B -Prévention de la carence en vitamine D du nourrisson

La concentration en vitamine D du lait maternel est basse de l'ordre de 20 à 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. Bien que pouvant être augmentée par l'utilisation de très fortes doses de vitamine D chez la mère, il est plus simple de supplémenter en vitamine D le nourrisson durant la période d'allaitement (25-30)

Le risque d'hypovitaminose D chez le petit nourrisson a conduit à décider, par circulaire ministérielle du 13/2/1992, un enrichissement des laits infantiles à raison de 400 à 600 UI/L. Ceci a entraîné un effondrement rapide de la prévalence du rachitisme dans les services de pédiatrie ; elle est divisée par 3 en 1994 et ne concerne plus que des nourrissons à peau pigmentée ou passés prématurément au lait de vache. En 2005 une enquête par courriel montre la quasi-disparition des rachitismes du nourrisson et une diminution des hypocalcémies dans les services de pédiatrie

C - Cas particulier du prématuré

Chez le prématuré, les voies d'absorption de la vitamine D et de son métabolisme sont pleinement opérationnelles dès la 28ème semaine de gestation. Chez ces enfants, une hypovitaminose D maternelle peut avoir des conséquences plus importantes que chez les nouveau-nés à terme en raison de la diminution de la synthèse cutanée chez le prématuré hospitalisé, d'une insuffisance relative dans la production des sels biliaires et du cycle entéro-hépatique limitant l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles, l'utilisation de traitements corticostéroïdes, de caféine et de barbituriques qui peuvent en théorie altérer le métabolisme de la vitamine D.

Une supplémentation, dès la naissance en vitamine D, chez le prématuré permet une augmentation des taux circulants de 25-OHD indépendamment de la couleur de la peau et du mode d'alimentation (entéral, parentéral). Les apports en minéraux et leur absorption intestinale sont des facteurs clés de la minéralisation osseuse du prématuré. Une situation de réplétion en vitamine D est donc nécessaire pour éviter l'apparition d'une ostéopénie chez ces enfants. Le consensus général est que chez l'enfant prématuré, en particulier de mère carencée en vitamine D, un apport en vitamine D de 800 à 1500 UI/jour est nécessaire pour atteindre une concentration de 25 [OH]D supérieure à 75 nmol/l. Un apport de 800 à 1000 UI/jour (et non par kg) a donc été retenu par l'ESPGHAN [31].

D - L’adolescent :

En 2001, dans la dernière version des apports nutritionnels conseillés pour la population française, l’AFSSA, le CNERNA et le CNRS proposaient pour l’adolescent de 10 à 18 ans un apport journalier de 1 200 mg de calcium et un apport en vitamine D de 5 µg, soit 200 UI par jour (32). Les publications des dernières années mettent en évidence que si l’apport proposé en calcium ,1 200 mg par jour, semble adéquat, celui en vitamine D paraît insuffisant.

Les travaux du nord de l’Europe, comme ceux de nos collègues Nord-Américains ou Français, mettent en évidence que, même en fin d’été, 25 % au moins des adolescents et même ceux d’origine caucasienne ont des taux de 25 OHD, inférieurs à 20 ng/ml soit 50 nmol/l (33,34). Les sujets en excès de poids ou obèses ont un risque plus important de carence.

Dans la période de la pré-adolescence et de l’adolescence, celle où le stock en calcium de l’organisme s’élève de 400 g environ à 1 300 g chez les garçons et 1 000 à 1 100 chez les filles, le statut en vitamine D a une particulière importance. Le niveau du « pic de masse osseuse» à 20 ans est en effet un indicateur très important dans l’espèce humaine et pour le reste de la vie, des risques d’ostéoporose pouvant survenir après la ménopause si le pic n’est pas atteint. De plus, pour les populations originaires d’Afrique Noire ou d’Asie vivant en Europe, des observations de rachitisme de l’adolescent ont même été décrites.

Dans ces conditions, il apparaît qu’une réévaluation des apports journaliers en vitamine D est justifiée chez l’adolescent entre 10 et 18 ans. Un apport de 20 à 25 µg par jour, soit 800 UI à 1000 UI, apparaît être en cohérence avec les données de la littérature. Pour cette tranche d’âge, des doses de charge par fraction de 100.000 UI réparties 2 à 3 fois au cours de l’année seraient adaptées (34,35).

E - Le sujet âgé :

L’ostéoporose est l’une des grands responsables de la dépendance fonctionnelle. Elle est caractérisée par une masse osseuse basse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d’une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fractures. Parmi celles-ci, la fracture de l’extrémité supérieure fémorale est la plus grave car elle s’accompagne d’une surmortalité non seulement dans les six mois suivant l’accident, mais aussi dans les années suivantes.

L’incidence de ces fractures augmente de façon continue avec l’âge, surtout chez les femmes ; les équipes lyonnaises ont, depuis longtemps, attiré l’attention sur la fréquence de l’hypovitaminose D, chez les sujets âgés, notamment ceux en institution. Ils ont montré qu’un traitement par 1200 mg/jour de calcium et 800 UI de vitamine D3 permet de réduire le risque de fracture du col de 43% et celui des autres fractures non vertébrales de 37%.(36). Ces données ont fait l’objet de nombreuses controverses, tenant au choix des doses, au mode d’administration, au type de vitamine D prescrit, à l’association ou non de l’administration du calcium, au type de population traitée, à la réalité de l’observance.

L’hypovitaminose D est fréquente et universelle. En Inde, 96,7% des fractures du col après 50 ans, survenaient chez des sujets carencés avec ou sans exposition au soleil (37). Il en est de même pour un pays aussi ensoleillé qu’Israël, quels que soient le sexe et la saison (38). En Australie une étude randomisée et contrôlée portant sur 602 sujets en institution, d’âge moyen 86,4 ans dont 71 % de femmes n’a pas montré de correction de la carence vitaminique dans le groupe traité par l’exposition solaire, mais son observance était très mauvaise (39).

La revue Cochrane de GILLESPIE WJ en 2000 reprenant toutes les publications sur la prévention des fractures par la vitamine D et ses analogues dans l'ostéoporose et chez les sujets âgés ne trouve pas de réduction de l'incidence des fractures, sauf chez les sujets âgés et dépendants, en institution à condition d'associer le calcium à la vitamine D3 (40).

A la même époque une méta-analyse de BISCHOFF-FERRARI HA et coll portant sur des personnes âgées ambulatoires ou en institution ne trouve un effet de prévention des fractures que pour une dose de 700-800 UI/jour et aucun effet avec 400 UI/jour. (41).

Le même thème est abordé dans une revue Cochrane de 2009 concluant à la nécessité d'associer le calcium pour la prévention des fractures. (42)

Dans les suites d'une fracture de hanche, la rééducation diminue le risque de chute alors que le cholécalciférol (2000 UI/jour) réduit la fréquence de nouvelles hospitalisations (43) ; d'où l'intérêt d'une association des deux. De plus, une diminution de la mortalité après fracture a été observée, en Finlande, par l'association de la vitamine D au calcium ou aux autres médicaments de l'ostéoporose (44).

D'une façon générale, vitamine D et calcium doivent être systématiquement associés au traitement de l'ostéoporose, notamment par les bisphosphonates. (45)

Le muscle est sensible à la vitamine D qui agit sur des récepteurs spécifiques. On augmente ainsi, la force musculaire des sujets âgés, tout en diminuant le risque de chute. Seules les doses d'au moins 700-1000 UI/jour sont efficaces, pour une concentration de 25-hydroxyvitamine D ≥ à 60 nmol/l. Les carences importantes peuvent s'accompagner de myalgies (46,47).

Un essai de traitement annuel par 500 000 UI en une seule dose de cholécalciférol, pour améliorer l'observance, a été un échec, marqué par une augmentation du risque de chutes et de fractures (48). Au contraire, une efficacité similaire, mais légèrement supérieure du cholécalciférol (D3) comparé à l'ergocalciférol (D2) est constatée pour des doses de 1600 UI/jour ou 50000 UI/mois sans effets toxiques (49).

Le GRIO insiste sur la fréquence de la carence vitaminique D, notamment chez les femmes après 65 ans, d'où la nécessité d'un apport systématique de 800 à 12OO UI/jour pour assurer un taux circulant ≥ à 75 nmol/. Le dosage de la 25 OHD ne doit pas être systématique, mais réservé à des conditions cliniques particulières. Les doses fortes très espacées sont à éviter (50).

Ainsi, après de longues controverses, la prévention des fractures, chez les sujets très âgés, vivant en institution, par l'association systématique de vitamine D et de calcium est un fait reconnu. Dans les autres cas, après 65 ans, elle ne peut être que bénéfique pour l'os mais la diminution du risque de chute n'est pas démontrée.

2 - Effets non classiques de la vitamine D

Vitamine D, système immunitaire et maladies infectieuses. La mise en évidence de l'expression du récepteur de la Vitamine D (VDR) et des enzymes clés du métabolisme de la Vitamine D, notamment la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules du système immunitaire est le premier argument indiquant que la Vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire. Cette expression concerne les cellules du système immunitaire inné, macrophages et cellules dendritiques, et les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T CD4, T CD8, B et NK. La présence notamment de la 1-alpha-hydroxylase suggère la capacité de ces cellules à convertir la Vitamine D en un métabolite actif qui peut agir sur un mode paracrine et intracrine (51). Cette constatation trouve un exemple démonstratif dans la sarcoïdose qui est souvent associée à une hypercalcémie provenant de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase dans les macrophages (Papadopoulos et al. Lancet. 1979 ; 1 : 627..

La démonstration du rôle de la Vitamine D sur le système immunitaire inné repose avant tout sur des observations réalisées in vitro. Toutes indiquent une action stimulatrice sur les macrophages et les cellules dendritiques. Ainsi, le traitement par la vitamine D de monocytes / macrophages humains mis en culture induit une augmentation de l'expression de l'ARNm de la cathelicidine. En outre le promoteur du gène de ce peptide anti-microbien contient les éléments de réponse aux facteurs de transcription de la vitamine D (52). L'identification des mécanismes par lesquels la vitamine D exerce cette propriété est issue de l'observation que la stimulation des récepteurs Toll like 2 (TLR2) est capable d'induire l'augmentation de l'expression du VDR et de la 1 alpha-hydroxylase dans les macrophages humains et que la stimulation de TLR2 en présence de Vitamine D augmente l'expression de la cathelicidine et le pouvoir bactéricide cellulaire. Ce même effet est obtenu avec un sérum humain riche en vitamine D mais pas avec un sérum carencé (53)

Ce n'est cependant que très récemment que la réalité de l'action modulatrice de la vitamine D sur les macrophages a été apportée in vivo. Dans un modèle d'infection mammaire par *Streptococcus uberis* chez la vache, une augmentation de l'expression du VDR et de la 1 alpha hydroxylase est observée dans les cellules inflammatoires présentes dans le lait et le tissu inflammatoire et plus spécifiquement dans les cellules exprimant le CD14 marqueur des cellules macrophagiques. Cette augmentation s'accompagne du renforcement parallèle des mécanismes effecteurs de défense des macrophages tels que la libération de radicaux libres et de chimiokines (54)

Si l'ensemble de ces données confirme la participation de la voie de la vitamine D à la régulation du système immunitaire inné, la démonstration qu'un supplément en vitamine D réduit chez l'Homme le taux d'infections virales, bactériennes et parasitaires reste encore à apporter (55).

L'action immunomodulatrice de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire adaptatif, à l'inverse, est globalement suppressive.

In vitro, la vitamine D supprime la prolifération des cellule T induite par l'activation du récepteur des cellules T (« T cell receptor » ; TCR), diminue la sécrétion de l'IL2 et l'IFNγ par les cellules TCD4 et la cytotoxicité des cellules T CD8. La suppression de ces activités semble essentiellement médiée par l'induction de la diminution de la production d'IL2. Cette inhibition intéresse principalement le compartiment lymphocytaire T mémoire qui exprime

plus fortement que les cellules T naïves le VDR. La vitamine D exerce en outre une action sur la polarisation des cellules T amplificatrices en bloquant la différenciation Th1 et donc la production d' IL2 et IFNγ et favorisant la différenciation Th2 et la production d'IL4. La vitamine D exerce aussi une action sur les cellules T Th17 (56). Ces actions s'exercent directement sur les cellules T mais aussi de façon indirecte via les cellules dendritiques en inhibant la sécrétion de IL12, facteur de différenciation Th1. L'action de la vitamine D sur les cellules dendritiques ne se limite pas à cet effet. Les différentes catégories de cellules dendritiques peuvent être programmées par la vitamine D pour induire différents types de cellules T régulatrices soit Foxp3+ sécrétrices de TGFβ, soit Foxp3- sécrétrices d'IL10.(57)

Une même action modulatrice est observée sur les cellules B. Cependant les résultats contradictoires des analyses de l'expression du VDR par les cellules B posent la question d'une action directe ou indirecte de la vitamine D sur ces cellules.

C'est donc surtout sur les propriétés suppressives et polarisantes de la vitamine D sur les cellules dentritiques et les cellules T que sont fondées les stratégies de son utilisation au cours de différentes situations pathologiques notamment allergiques et auto-immunes caractérisées par des mécanismes d'hypersensibilité. Ainsi, l'administration de vitamine D prévient ou améliore l'arthrite expérimentale au collagène induite chez la souris ou encore le diabète de type I de la souris NOD.

Des études épidémiologiques viennent conforter les résultats observés dans les modèles expérimentaux. Citons, la diminution du risque de développer une sclérose en plaques chez les sujets ayant les taux (quintile) les plus élevés de vitamine D (58) et une réduction de 80% du risque de développer une diabète de type I chez les enfants supplémentés dès la naissance par la vitamine D (59).

Dans l'ensemble, les données obtenues *in vitro* et dans les modèles expérimentaux indiquent que le statut de la vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire et que son utilisation peut constituer un traitement d'appoint dans de nombreuses situations pathologiques chez l'Homme.

Le rôle de la vitamine D sur l'immunité acquise explique le rôle de l'ensoleillement dans le traitement et la prévention des maladies infectieuses. Au premier rang, il est démontré que le bacille tuberculeux est très sensible à l'ensoleillement et à la vitamine D. La tuberculose est fréquente chez les sujets rachitiques et chez les sujets à peau pigmenté ; le bacille tuberculeux est tué par la cathelicidine synthétisée par les macrophages sous l'influence de la 1,25,OH2D. Cela explique ainsi le traitement favorable de la tuberculose dans les sanatoria où les malades sont exposés au soleil et cela dans un environnement pauvre en ozone. Niels Finsen a obtenu le prix Nobel en 1903 pour avoir montré l'efficacité du traitement de la tuberculose cutanée par la photothérapie.

De nombreuses données épidémiologiques suggèrent que le statut vitaminique D jouerait un rôle dans l'apparition saisonnière de la grippe c'est à dire en hiver, au moment ou l'ensoleillement est le plus bas. Un essai clinique en double insu contre placebo a montré une diminution de l'incidence de la grippe saisonnière chez des enfants japonais qui avaient reçu 1200 UI de vitamine D3 par jour par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo (Urashima). Des études dans les pays en voie de développement (Yemen, Inde), mais aussi en Finlande dans une étude prospective chez le nourrisson, démontrent que le statut vitaminique D joue un rôle dans l'apparition des infections respiratoires. L'enfant asthmatique est sujet à un plus grand nombre d'infections pulmonaires si son statut vitaminique est bas.

Vitamine D et allergie

Les étude concernant vitamine D et allergie sont contradictoires. Selon une étude rétrospective ayant concerné une vaste cohorte aux Etats Unis (cohorte de Boston) la génétique pourrait avoir une influence sur ce lien. ; sur les 649 enfants étudiés , 44% présentaient une carence en vitamine D dans le sang du cordon et 37% ont développé une sensibilisation alimentaire établie sur la présence dans la petite enfance d'IgE spécifiques vis à vis de 5 allergènes communs supérieurs ou égal à 0.35 kUA/L. Lorsque le taux de vitamine D était examiné de façon indépendante, aucune association significative ne pouvait être mise en cause entre l'existence d'une carence en vitamine D et la survenue d'une sensibilisation alimentaire. Une interaction a été constatée entre le polymorphisme du gène IL4 et la carence en vitamine D ($p<0.003$). Par ailleurs, l'existence d'une carence en vitamine D augmente le risque de sensibilisation alimentaire chez des enfants porteur des génotypes CC/CT. L'existence d'une carence en vitamine D pourrait donc être associée à une augmentation du risque de sensibilisation alimentaire chez des enfants présentant certains génotypes.

Vitamine D et Sida

Le déficit en vitamine D semble aussi fréquent chez les personnes vivant avec le VIH qu'en population générale. Les études en population générale en Europe retrouvent un taux de 25(OH)D <10 ng/ml chez 2 à 30% des adultes. Les études en population porteuse du VIH proposent des prévalences de 7 à 40%. Aux Etats-Unis, les prévalences d'un taux de 25(OH) D <30 ng/ml et <20 ng/ml étaient voisines dans la cohorte SUN (patients porteurs du VIH) et l'étude NHANES (population générale), après ajustement sur l'âge, le sexe et l'ethnie : 70.3% contre 79.1% et 29.7% contre 38.8%, respectivement [60].

Toutefois, certains facteurs, certains liés à la pathologie ou à son traitement, sont associés à l'hypovitaminose D.
Les facteurs indépendants associés au déficit en vitamine D dans la population porteuse du VIH ne sont pas constamment retrouvés d'une étude à l'autre.

On retiendra l'âge plus avancé, la race noire, la saison du prélèvement et la région d'origine, le traitement antirétroviral (en particulier la prise d'Efavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, qui est inducteur enzymatique) [61], le mode de transmission non homosexuel du VIH et l'année calendaire (déficit plus fréquent dans les années récentes). Certaines études trouvent une association avec d'autres médicaments (zidovudine) et avec des éléments historiques de l'infection (nadir des CD4).

L'infection à VIH constitue peut-être un modèle de « vieillissement accéléré » où des pathologies liées à l'âge et associées au déficit en vitamine D tendent à s'agréger.
Les maladies cardiovasculaires, l'ostéopénie/ostéoporose, la survenue de certains cancers, les troubles rénaux et neurocognitifs surviennent plus fréquemment, plus précocement, chez les personnes vivant avec le VIH, avec une tendance à la polypathologie. Toutes ces affections ont été associées en population générale au déficit en vitamine D. Cela prend tout son sens si l'on considère : 1°) l'association du déficit en vitamine D avec une inflammation et une activation de la coagulation infracliniques 2°) le caractère prédictif des taux d'IL-6, CRP et D-dimères envers la mortalité et les événements liés au sida chez les personnes infectées par le VIH.

Deux études observationnelles ont relié le déficit en vitamine D à une évolution clinique défavorable.
Dans une étude menée en 1995-1997 en Tanzanie chez 884 femmes enceintes infectées par le VIH, non traitées, la 25(OH) D a été mesurée à l'inclusion et un suivi médian de 70 mois,

sans supplémentation vitaminique a été réalisé [62] : 347 femmes avaient un taux de 25(OH)D <32 ng/ml. Par rapport à un taux ≥ 32 ng/ml, un taux <32 ng/ml était associé au risque de progression clinique [RR : 1,25 (IC95% : 1,05-1,50)] et au risque d'anémie [RR : 1,46 (IC95% : 1,09-1,96)]. Un taux de 25(OH)D dans le quintile le plus haut, comparé au quintile le plus bas, était associé à une diminution de la mortalité de toute cause [RR : 0,58 (IC95% : 0,40-0,84)]. Le taux maternel de 25(OH)D était associé à un risque augmenté de morbi-mortalité chez les enfants [63]. Ceux nés de mères ayant un taux de 25(OH)D <32 ng/ml avaient un risque augmenté de transmission mère-enfant du VIH à 6 semaines de vie [RR : 1,50 (IC95% : 1,02-2,20)] et pendant l'allaitement [RR : 2,03 (IC95% : 1,08-3,82)] et également un risque augmenté de mortalité de toute cause à 24 mois [RR : 1,61 (IC95% : 1,25-2,07)].

L'étude menée sur un échantillon de 1985 patients de la cohorte EuroSIDA dont 83% sous antirétroviraux, a montré une forte association entre la présence d'un taux de 25(OH)D à l'inclusion dans le tertile inférieur (<12 ng/ml) et la survenue ultérieure, sur 60 mois de suivi prospectif, des événements définissant du SIDA et des décès de toute cause, avec une réduction de l'ordre de 40%, statistiquement significative dans une analyse multivariée, du taux d'incidence de ces événements dans les deux tertiles supérieurs de taux de 25(OH)D à l'inclusion [64] (tableau I).

Tableau I. Taux d'incidence des évènements en fonction du niveau de la 25OHD(en ng/ml) à l'inclusion chez 1985 patients de la cohorte EuroSIDA (pour 100 patients-années – PA – de suivi). [5]

Évènements		**Total**	**25(OH)D ≤ 12**	**12 < 25(OHD)≤20**	**25(OHD) > 20**
SIDA	N d'évènements PA Incidence (IC95%)	159 11720 1,36 (1,15-1,87	73 3737 1,95 (1,51-2,40)	39 3654 1,07 (0,73-1,40)	47 4329 1,09 (0,78-1,40)
Décès	N d'évènements PA Incidence (IC95%)	188 12225 1,54 (1,32-1,76)	87 3963 2,20 (1,73-2,66)	47 3780 1,24 (0,89-1,60)	54 4482 1,20 (0,88-1,53)

6°) Quelles recommandations peut-on faire ?
En 2010, le groupe d'experts sur le SIDA réfléchissant sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH s'est appuyé sur la fréquence de l'ostéopénie/ostéoporose dans cette population et sur les associations décrites en population générale, qui recoupent largement les comorbidités observées chez ces personnes, pour recommander un dépistage du déficit en vitamine D et suggérer une supplémentation, en soulignant l'absence d'études d'intervention qui permettraient d'estimer le bénéfice attendu dans les pathologies extra-osseuses [65].

Vitamine D, et risque coronarien

La vitamine D joue un rôle important dans plusieurs processus biologiques, non seulement en régulant l'homéostasie calcique et l'ossification, mais aussi en intervenant dans la pathogénie de l'hypertension, de l'athérosclérose coronaire, du diabète, des maladies auto immunes, du cancer (66-68). Des corrélations négatives entre les taux plasmatiques de 25hydroxy-vitamine D, les risques d'hypertension, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été mises en évidence (69-71). Etant donné la forte prévalence de la carence en vitamine D dans la population, la décision d'accroître l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D est un problème de santé publique. Nous avons revu les articles évaluant les rôles de la Vitamine D et du calcium dans la survenue et l'évolution de la maladie coronaire athéroscléreuse. Toutefois il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée, prospective, prenant en compte comme objectif principal le risque coronarien ou cardiovasculaire. Les études évaluant les avantages et les risques d'une alimentation enrichie en vitamine D avec ou non du calcium, avaient en général, pour objectif principal, le risque d'ostéoporose ou de fracture. Elles permettent d'émettre des hypothèses sans autoriser des conclusions précises sur le bénéfice et les risques, dans la prévention coronarienne, de la vitamine D.

Effets cardiovasculaires de la vitamine D

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer les effets bénéfiques cardiovasculaires de la vitamine D :

- elle inhibe l'inflammation. Des travaux de laboratoire ont montré qu'elle diminue la production de cytokines proinflammatoires, l'expression de la la cyclooxygénase 2, qu'elle réduit les effets de la métalloprotéase matricielle 9 et qu'elle augmente le taux d'interleukine 10.(72)
- .Elle réduit l'activation du système rénine angiotensine, la synthèse de la rénine, entraînant une diminution au long cours de la pression artérielle et ayant un effet favorable dans le contrôle de l'homéostasie volumique (66-73).
- Elle inhibe la prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires, la fibrose vasculaire et réduit l'influx calcique cellulaire (74-75). Ces effets protecteurs contrastent avec ceux de l'hypercalcémie associée à un apport important de vitamine D, qui spécifiquement dans le contexte de l'insuffisance rénale, augmente la fréquence et l'importance des calcifications vasculaires.

- La vitamine D pourrait contribuer à réduire le remodelage myocardique secondaire à l'ischémie, et elle améliore la fonction endothéliale, particulièrement chez les diabétiques (76).
- Elle régule le métabolisme glucidique, augmentant la sensibilité à l'insuline.

.- Des études animales ont souligné qu'elle prévient l'hypertrophie ventriculaire gauche. Les animaux ayant une carence en vitamine D ont une élévation de la pression artérielle systolique. De même ceux qui, génétiquement modifiés n'ont pas de récepteurs à la vitamine D (modèles knock-out) développent, une hypertrophie ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque (77).

Des relations entre le métabolisme du calcium, l'apport calcique et la pression artérielle ont été mises en évidence. Des travaux ont montré qu'un enrichissement alimentaire en calcium (1000-1500 mg/j) peut diminuer la pression artérielle systolique, particulièrement chez les sujets hypertendus. Le calcium contrôle la contractilité des cellules musculaires lisses et module les résistances périphériques. La calcium ATPase, l'échangeur CA/NA et le TR PC6, trois protéines impliquées dans le transport du calcium, jouent un rôle dans la contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires. Le calcium ionisé extracellulaire inhibe la sécrétion de rénine, en agissant sur les récepteurs sensibles au calcium situés dans l'appareil juxtaglomérulaire. Les mécanismes évoqués pour expliquer le rôle des taux plasmatiques calciques sur l'athérogénèse font intervenir un effet délétère sur le remodelage vasculaire, la glycémie à jeun, l'agrégation plaquettaire, les taux de phosphates. Mais par contre il semble acquis que l'apport de calcium exerce un effet tensionnel bénéfique. Toutefois il a été démontré récemment qu'une supplémentation en calcium à la dose d'un gramme par jour, pendant un an, augmentait le HDL C, réduisait le LDL cholestérol par rapport au placébo, mais les concentrations plasmatiques de calcium sont associées à une réduction de la tolérance au glucose, et à une insulino résistance. L'agrégation plaquettaire est inversement corrélée aux apports de calcium.

Vitamine D et maladie coronaire

Des études écologiques ont rapporté une relation inverse entre les cardiopathies ischémiques et le nombre d'heures d'ensoleillement : il apparait une relation forte entre la mortalité saisonnière et les taux plasmatiques saisonniers de vitamine D.

Wang et col ont récemment revu les études prospectives de cohorte et les essais cliniques randomisés de 1966 à 2009 évaluant les effets de la supplémentation en vitamine D et en calcium à l'égard des maladies cardiovasculaires. (67-68) La comparaison des populations ayant les taux de 25 hydroxy vitamine D les plus bas et les plus élevés montrèrent qu'une **carence en vitamine Dest un facteur de risque coronaire et de décès d'origine cardiovasculaire.** Malheureusement, la plupart des études n'avaient pas pour objectif principal le risque coronarien et son évolution, ce qui implique la présence de nombreux facteurs confondants.

- la Framingham Offspring Study, a permis de suivre 1739 individus des deux sexes, âgés en moyenne de 59 ans pendant 5,4 ans (67) L'étude comparait l'incidence des évènements cardiovasculaires, chez ceux qui avaient un taux de 25 (OH) vitamine D > 37,5 nmol/l et ceux qui avaient un taux inférieur. Wang et col. constatèrent une augmentation du risque de cardiopathie ischémique et d'AVC , risque multiplié par 1,62, pour les sujets ayant **un taux plasmatique de 25(OH)D, < 15ng/ml** (HR : 2,13, IC 95% , 1,30-3,48) . Mais cette association n'est pas linéaire et une analyse

des sous groupes montre que cette constatation ne concerne que les patients hypertendus.

- La Health Professionals Follow –Up Study a examiné plus de 18.000 hommes âgés de 40 à 75 ans pendant 10 ans . L'étude compare le devenir des hommes avec une calcémie basse , < 37nmol/l et ceux qui ont une calcémie , jugée optimale, > 75 nmol/L. L'incidence des évènements cardiovasculaires est 2 fois plus fréquente, différence statistiquement significative. (69)
- La Third National Health and Nutritional Study (NHANES III) inclut les constatations faites chez plus de 13. 000 hommes et femmes âgés de plus de 20 ans. Utilisant une cohorte suivie pendant plus de 20 ans, Melamed compare les sujets appartenant au quartile avec le taux de vitamine D sérique, < 44,4 nmol/l et ceux qui se situent dans le quartile le plus élevé, > 80,1 nmol/l. Les associations sont peu significatives : les sujets qui ont les concentrations les plus basses ont un taux de décès cardiovasculaire multiplié par un facteur d' 1, 20 et une mortalité globale multipliée par 1,26. (70).

- Essais randomisés.

Une méta analyse comprenant 18 essais randomisés évaluant les effets d'une alimentation enrichie en vitamine D , à la dose de 300 à 2000 UI/j ,(en moyenne, 528 UI/jour) ,versus placebo, incluant 57.311 participants, a évalué le taux de décès , toutes causes confondues (78). **Elle constate une réduction significative, mais modeste du risque relatif de décès, 0,93, IC 95% , 0,87-0,99. Il s'agissait en général d'essais prenant en compte comme objectif principal, le pourcentage de fractures et la performance physique et la relation dose-réponse n'est pas évidente.** Une revue récente systématique des essais randomisés contrôlés d 'un apport enrichi en Vitamine D évaluant les atteintes cardiovasculaires comme objectif secondaire, constate un risque relatif cardiovasculaire de à, 0, 90 (0,77-1,05). L'apport de vitamine D et de calciu , par rapport au groupe témoin., comporte un risque relatif de 1,04, (IC 95%, 0,92-1,18).

- Deux autres essais sont intéressants :
- Trivedi et col randomisèrent 2.686 hommes et femmes, prenant 100.000 UI tous les quatre mois. Le risque relatif d'évènements cardiovasculaires était de 0,90 (IC 95%, 0,65-1,10) et celui de décès cardiovasculaires était de 0,84, (IC 95%, 0,65-1,10). Quoique ces résultats soient favorables, l'essai était conçu pour évaluer le risque de fractures et n'était pas assez important pour prendre en compte les données dans l'évolution des atteintes cardiovasculaires et atteindre des résultats statistiquement significatifs (79).
- The Women's Health Initiative, est autre essai randomisé effectué chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, traitées par vitamine D (400 UI/ j) et Calcium (1000 mg/j) ou placebo, pendant en moyenne 7 ans (14- 15) . Cette étude ne montre pas de différence vis à vis de la maladie coronaire ou d'accidents vasculaires cérébraux, résultat décevant qui pourrait être lié au faible dosage utilisé de vitamine D. L'hazard ratio pour la maladie coronaire était d'1, 04 (0,92-1,18). Le rapport risque était de 0.92 et de 0.89 pour les mortalités cardiovasculaires, respectivement et de 0.89 pour la mortalité par cancer. Aucun résultat n'est statistiquement significatif (80).

Calcium et maladie coronaire

Aucun essai contrôlé n'a été réalisé pour évaluer les effets de l'augmentation de l'apport alimentaire de calcium, sur la survenue d'une maladie athéroscléreuse coronaire. Quatre essais sont des analyses rétrospectives secondaires d'essais contrôlés, évaluant les effets **d'une ration enrichie en calcium sur la densité osseuse et les fractures chez des femmes ménopausées.** L'essai le plus récent rapporte un risque augmenté d'infarctus du myocarde. (81)

. Par rapport au groupe placébo, les femmes ménopausées recevaient après randomisation, 1000mg /j de calcium pendant cinq ans . On constata un risque multiplié par 2 d'infarctus (RR 2,12, IC 95%, 1,01-4,47)).Ces résultats concordent avec les faits rapportés dans deux autres essais contrôlés ((Women Health Initiative) (82-83) et Prince (84). Des risques accrus, quoique non significatifs sont rapportés dans ces deux études (HR 1,08, IC 95%, 0,99-129) et HR 1,12 0,77-1,64). Une méta analyse récente des essais fait état d'un risque augmenté d'infarctus en rapport avec une alimentation enrichie en calcium, sans supplément de vitamine D : RR 1,31, IC 95% , 1,02-1,67. (78)

Aucune conclusion précise ne peut être avancée à la lecture de ces analyses secondaires, mais deux questions se posent :

-Un apport de vitamine D et de calcium dans des essais contrôlés, réduit-il l'augmentation significative des évènements coronariens favorisée par la seule supplémentation en calcium ?

- Par quel mécanisme, un apport de calcium augmenterait t-il le risque coronarien ?

Le calcium, qu'il soit prescrit seul ou en association avec la vitamine D, a des effets bénéfiques sur les taux d'HDL et de LDL cholestérol. Par contre un apport supplémentaire en calcium peut jouer un rôle défavorable sur la pression artérielle. Hsia et al rapportèrent après deux ans de suivi, une augmentation significative de la pression systolique et diastolique (+0,4%), dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Ce sont ces effets tensionnels, quoique minimes, qui pourraient jouer un rôle délétère (80). Bien qu'il s'agisse d'études observationnelles dont on connait les limitations, on peut raisonnablement conclure qu'il n'y a pas de bénéfice à augmenter la ration quotidienne en calcium. L'éventualité d'un risque coronarien a été évoquée et cette hypothèse mérite des études complémentaires. (80-81).

En fait, les résultats de ces différents essais sont difficilement interprétables à cause de nombreux facteurs confondants et l'absence d'étude prenant spécifiquement en compte, comme **objectif principal, le pronostic cardiaque et coronarien.** En ce qui concerne la mortalité générale, une déficience ou une carence en vitamine D peut être associée à l'évolution d'une pathologie chronique ce qui rend ininterprétables les résultats. Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, les modalités de l'alimentation quotidienne, entrent en ligne de compte, un apport alimentaire riche en vitamine D, en acides oméga 3, en laitages ou poissons, peut intervenir favorablement ou défavorablement dans l'athérogenèse. La dose de la supplémentation en vitamine D utilisée varie d'une étude à l'autre et la ration quotidienne optimale n'a pas été clairement précisée. Les concentrations plasmatiques jugées comme favorables, supérieures à 25 nmol de 25(OH) vitamine D, varient de 65 à 87 nmol/l. Le seuil retenu comme optimal est

variable d'une étude à l'autre. L'Institut de Médecine aux **USA recommande un apport quotidien de 200 à 600 UI en fonction de l'âge, cependant il semble que pour des sujets âgés, 800 UI/j sont nécessaires.** Une grande étude prospective, randomisée et contrôlée, VITAL, est en cours aux USA (82). Elle a pour but l'évaluation chez plus de 20.000 patients des deux sexes, de la prise quotidienne conjointe de 2000UI/j de vitamine D et d'un gramme d'acides oméga 3 , chez des sujets indemnes de maladie cardiovasculaire et de cancer. L'objectif principal est le risque cardiovasculaire.

Finalement, bien qu'un apport supplémentaire en vitamine D semble prometteur dans la prévention de maladies cardiovasculaires et d'autres maladies chroniques, les études réalisées, évaluant les avantages et les risques de cette vitamine, ne permettent pas de conclure. L'enthousiasme et l'intérêt pour une alimentation enrichie en vitamine D doivent être tempérés par les résultats décevants publiés avec les divers essais concernant la vitamine E et d'autres anti oxydants. Pour évaluer les effets cardiaques potentiellement bénéfiques de la vitamine D, il faut attendre les résultats d'études prospectives randomisées incluant de larges effectifs et prenant en compte, à long terme , l'apparition et le pronostic d' affections cardiovasculaires.

Vitamine et HTA

De nombreuses études ont démontré qu'un déficit en vitamine D pouvait avoir des conséquences fâcheuses sur la mortalité cardiovasculaire, notamment chez les sujets âgés (85), chez les sujets en insuffisance rénale terminale dialysés (86), chez les diabétiques (87) et les patients atteints de syndrome métabolique (88).

Si le mécanisme intime de cette relation causale reste imprécis, il est néanmoins probable que le rôle de l'hypertension artérielle est un facteur important. Des souris déficientes en récepteur pour la vitamine D ou pour l'enzyme clé, la 1-alpha hydroxylase, développent une HTA avec un taux élevé de rénine puis une hypertrophie cardiaque et de plus un risque accru de thrombose (89). Il existe une relation inverse entre le taux de vitamine D circulante et la pression artérielle et les taux de rénine plasmatique, la 1-25 dihydroxy vitamine D3 pouvant être considérée comme un régulateur endocrine négatif du système rénine angiotensine (90). La régulation par la vitamine D de l'expression de la rénine serait indépendante de son action sur le métabolisme calcique. Cependant, les travaux de Pfeiffer (91) chez la femme âgée montrent qu'un supplément en calcium et vitamine D réduit parallèlement à court terme la pression artérielle systolique et le taux de PTH et les études réalisées dans une communauté scandinave ont montré que le taux de PTH était prédictif de la mortalité cardiovasculaire à long terme (89) (91). Chez les diabétiques de type 2 (92) de hautes doses de vitamine D améliorent la pression artérielle systolique, abaissent le taux de peptide natriurétique de type B mais pas la fonction endothéliale, la résistance à l'insuline et l'hémoglobine glyquée.

Des études complémentaires semblent indispensables pour mieux préciser les rapports entre la vitamine D, la rigidité artérielle, la distensibilité et les scores de calcification artérielle car si l'étude réalisée chez des sujets dialysés (93) a donné des informations innovantes, il reste à apprécier si les données de ce modèle particulier peuvent être étendues à l'ensemble de la population concernée par un déficit en vitamine D, condition indispensable pour préconiser une supplémentation systématique chez les patients hypertendus (94) qu'il serait prématuré de mettre en œuvre dès aujourd'hui.

On peut cependant signaler la constatation d'une rigidité artérielle, évaluée par la vélocité de l'onde des pouls, chez des adolescents de race noire non hypertendus mais carencés en vitamine D. Une correction de la carence par l'administration de 2000 unités par jour de vitamine D3 pendant 16 semaines s'accompagnait d'une amélioration sphygmomanométrique alors que les anomalies progressaient dans un groupe contrôle (88). S'agit-il d'un nouveau facteur de risque d'athérosclérose ? La question reste posée mais ne saurait être résolue que par une surveillance à long terme.

Vitamine D et statines

La responsabilité d'un déficit en vitamine D dans la survenue de myalgies et d'une faiblesse musculaire a été suspectée depuis la connaissance du rachitisme et de l'ostéomalacie et confirmée par de nombreuses études (95) bien que l'amélioration de la force musculaire par supplémentation en vitamine D chez les sujets carencés reste en discussion (96-98) du fait de résultats discordants des études consacrées à ce thème.

Un cas particulier concerne la myopathie induite par les statines (99,100) qui pourrait être favorisée par un déficit en vitamine D.

En effet, l'étude de Ahmed (99) portant sur 621 patients traités par hypocholestérolémiants dont 128 souffraient de myalgies a montré que ceux-ci avaient des taux sériques de vitamine D significativement plus bas ($p<0,0001$) et que près des 2/3 des patients étaient carencés (64% versus 43% de sujets asymptomatiques) la supplémentation en vitamine D entraînait 9 fois sur 10 (92% -$p<0,0001$) une régression des myalgies parallèlement à la normalisation des taux sériques.(99)

Ces constatations sont d'autant plus importantes que des taux abaissés de vitamine D sont associés à une grande fréquence du syndrome métabolique motif de prescription en routine des statines alors que des taux élevés réduisaient de 43% le risque de ce syndrome. Telles étaient effectivement les conclusions d'une revue systématique et d'une méta- analyse portant sur près de 100 000 sujets (100).

Vitamine D et diabète

DIABÈTE DE TYPE I. (101-102)

Des études expérimentales in vitro et in vivo ont montré chez les animaux (souris et rats) que l'administration de vitamine D semble empêcher le développement du diabète de type I [103-106). En effet, la vitamine D pourrait agir comme agent immunosuppresseur réduisant la prolifération anormale de lymphocytes et la production de cytokines (médiateurs de l'inflammation) au niveau du pancréas, dans les maladies auto-immunes.

Cette hypothèse semble se vérifier chez l'homme [107] grâce à l'étude réalisée auprès de 10 366 enfants nés en 1969 en Laponie et dans le Nord de la Finlande (région d'Oulu). (Dans ces régions, il y a seulement 2 heures de soleil par jour en décembre contre 23 heures en juin). Ces nourrissons ont été suivis jusqu'en 1997. La présence de diabète a été diagnostiquée chez 81 d'entre eux. Pour les enfants qui avaient quotidiennement 2000 UI de vitamine D pendant leur première année, le risque de développer un diabète de type I avant l'âge de 30 ans était réduit de 78 %. Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient quant à eux, trois fois plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé.

Un enfant en Finlande a environ 400 fois plus de risques de présenter un diabète qu'un enfant au Venezuela. En ce qui concerne les jumeaux homozygotes, la concordance est faible, ce qui suggère qu'en dépit des prédispositions génétiques, les facteurs environnementaux sont importants.(107)

L'ensemble de ces observations suggère que le développement d'un diabète de type I peut être accru par une faible consommation de vitamine D chez les enfants porteurs d'un gène de sensibilisation pour ce type de diabète.

C.S. Zipitis et coll [108] confirment ces observations en s'appuyant sur les résultats d'une méta-analyse regroupant des cas témoins et des cohortes dont 5 présentaient des critères d'inclusion satisfaisants. Une supplémentation en vitamine D protégerait contre le développement d'un diabète de type I.

Ces auteurs souhaitent cependant que soient développées des études contrôlées, randomisées pendant une longue période, qui s'appliquent à un plus grand nombre de sujets. Le protocole devrait être rigoureusement défini, en particulier en ce qui concerne la forme de la vitamine D et les doses administrées, afin d'éviter le développement d'une hypervitaminose, qui aurait pour conséquence des dépôts anormaux de calcium dans les tissus comme les reins, les vaisseaux sanguins, le cœur et les poumons, la dose de vitamine D prescrite étant équilibrée vis à vis de ses actions sur l'os et sur la glycémie.

On retrouve, d'autre part dans la littérature de nombreuses relations entre vitamine D et diabète :

- La vitamine D stimule l'expression du récepteur de l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline. [109]. Ces résultats fournissent la preuve que la vitamine D_3 agit comme stimulateur génomique de la réponse insulinique dans le contrôle du transport du glucose [109] [110].

- La vitamine D_3 active directement le peroxisome proliferator receptor δ (PPARδ) dans les muscles et le tissu adipeux régulant ainsi les sources énergétiques d'origines lipidique et glucidique.(111)

- La vitamine D_3 maintient l'homéostasie calcique essentielle dans le processus cellulaire de réponse à l'insuline, dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Deux études contrôlées randomisées en double aveugle [112] [113] ont montré que la vitamine D_3 améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance.

MALADIE METABOLIQUE et DIABÈTE DE TYPE II.

A l'échelle de la population, de nombreuses études suggèrent l'existence d'une relation entre un faible statut en vitamine D, le calcium, la consommation de produits laitiers et le développement d'un diabète de type II dans le cadre d'un syndrome métabolique.

Un essai clinique iranien randomisé récent [114] sur 90 personnes diabétiques qui prenaient deux fois par jour pendant trois mois une boisson ou un yogourt enrichis ou non en vitamine D_3 a montré que les sujets qui prenaient ces boissons enrichies voyaient baisser la valeur de leur glycémie et présentaient une diminution significative de leur indice de masse corporelle et de leur masse adipeuse.

Une autre étude récente [115) menée auprès de 5140 américaines a à l'opposé conclu qu'un faible taux de vitamine D dans le sang ne serait pas lié à un risque plus élevé de souffrir d'un diabète de type II chez les femmes ménopausées.

Complétant une revue de la littérature de 2007 [116-117] J. Mitri, M.D. Muraru et A.G. Pittas ont présenté en juin dernier une étude systématique portant sur les résultats publiés jusqu'en février 2011 dans les revues de langue anglaise. Cette étude portait sur la relation entre statut en vitamine D et diabète de type II. [118]. Ils ont ainsi analysé 8 études de cohortes observationnelles et 11 essais contrôlés randomisés.

De cette confrontation, il résulte qu'un apport de 500 Unités Internationales par jour réduirait de 13 % le risque de développer un diabète de type II, par rapport à 200 Unités Internationales par jour. Comparativement les sujets présentant un taux sérique de 25-OH vitamine D supérieur à 25 ng/ml auraient 43 % de risque en moins de développer un tel diabète que ceux dont le taux est inférieur à 14 ng/ml. D'autre part, dans cette même étude, une supplémentation des patients diabétiques n'est suivie d'aucun effet.

Selon une étude australienne [119] menée auprès de 5 200 personnes en bonne santé (moyenne d'âge 51 ans au début de l'étude), le taux de vitamine D (25 hydroxycholecalciférol 25 (OH) D) et l'apport en calcium ont été suivis pendant cinq ans. En fin d'étude 3,8 % des sujets (199) présentaient un diabète de type II.

L'analyse des résultats indique que les participants qui avaient un taux optimal de vitamine D de 75 nmol/L ou plus avaient un risque d'être atteints d'un diabète réduit de 44 % à 57 % comparativement à ceux qui présentaient une teneur de moins de 40 nmol/l. L'apport en calcium n'aurait aucune incidence sur l'apparition du diabète de type II.

Dans une thèse d'université récente de Paris XI, G. Fagherazzi a étudié les données de la cohorte française E3N de Françoise Clavel-Chapelon (INSERM 20 – Institut Gustave Roussy) informatisées portant sur 100 000 femmes adhérentes à la M.G.E.N. depuis 1990. Après sélection rigoureuse, 2 657 cas de diabète ont été détectés et validés dans cette étude. Des informations cliniques et biologiques obtenues sur l'ensemble de cette cohorte sélectionnée de diabétiques, il découle que des apports alimentaires riches en vitamine D entraîneraient une augmentation du risque de diabète de type II. ''Toutefois les femmes ayant des apports alimentaires élevés en vitamine D sont généralement plus corpulentes, plus fréquemment ménopausées, et consomment davantage d'alcool et ont en moyenne plus d'antécédents familiaux de diabète. En revanche, la prise d'une supplémentation en vitamines D n'est pas associée au risque de diabète de type II''(103).

Cependant les faibles niveaux d'apport en vitamine D dans la cohorte E3N rend difficile la comparaison de ces résultats avec ceux des autres études principalement nord-américaines où l'alimentation est renforcée en vitamine. D'une façon générale les études **sont** plutôt en faveur d'un effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de diabète.

Plusieurs auteurs pensent que la carence sérique en vitamine D (teneur du 25 OHD sérique inférieure à 13,9 nmol/L) semble être un facteur indépendant d'autres critères (vasculaire, taux d'excrétion urinaire d'albumine), du risque d'affections cardio-vasculaires ainsi que du risque de mortalité [119-121].

D'autres travaux font état d'une relation entre la carence en vitamine D et l'obésité. On sait que la vitamine D_3 est stockée dans les adipocytes. La vitamine D qui est une vitamine liposoluble pourrait être "séquestrée" par le tissu adipeux (composante importante du syndrome métabolique) induisant ainsi un faible taux de vitamine D sérique circulante.

Certaines observations tendent à confirmer que plus on maigrit, moins on est carencé en vitamine D [122-125].

EN CONCLUSION. De très nombreuses études chez l'animal et chez l'homme suggèrent que la vitamine D joue un rôle dans la pathogénie et la prévention des diabètes. Cependant la grande majorité des auteurs préconise après méta-analyse de réaliser des études sur un nombre plus important de sujets avec des critères parfaitement définis, qu'il s'agisse de diabète de type I ou de type II. La plupart du temps, les études interventionnelles souffrent d'une durée trop faible et d'un nombre de sujets trop limité. La majorité des analyses sont transversales et ne prennent pas en compte de nombreux facteurs.

Ces études sont très difficiles à mettre en œuvre en raison de la diversité extrême qui caractérise le diabète et les doses de vitamine D.

Les diabètes, qu'il s'agisse du type I ou du type II, présentent un caractère multifactoriel. Ils ont souvent une origine génétique. Leur évolution peut être suivie grâce à divers signes cliniques et diverses analyses biologiques. Le diabète de type II comporte 2 phases successives :

1) insulino-résistance avec accroissement de la sécrétion d'insuline ;
2) puis insulino-déficience.

Les vitamines D peuvent prendre plusieurs formes et il existe de nombreuses techniques de dosage différentes.

L'environnement est également important, qu'il s'agisse du climat, de l'apport de phosphates et de calcium, des interrelations entre aliments consommés au cours du repas, des coutumes alimentaires (certains pays supplémentent automatiquement en vitamine D).

Il faut donc parfaitement définir et encadrer les projets d'études durant une longue période et sur de nombreux individus pour permettre de conclure avec assurance à l'existence d'une relation entre diabète et vitamine D. Il est nécessaire de comprendre les mécanismes mis en jeu et de redéfinir les apports recommandés qui peuvent varier en fonction de l'environnement des individus, de leur âge, de la nature de leur polymorphisme génétique en évitant bien entendu les risques d'hypervitaminose D.

En attendant les progrès de nos connaissances sur ce sujet, il semble certain que la vitamine D en tant que pro-hormone, joue un rôle dans le métabolisme de l'insuline tant au niveau de sa production pancréatique que de son action via les flux calciques.

Vitamine D et cancer

L'idée que la vitamine D pourrait participer au risque de survenue de cancers est due à la constatation que les cancers sont en règle plus fréquents dans les pays du nord que dans les pays du sud. L'exposition importante aux UVB entraîne une plus forte photosynthèse de vitamine D résultant en des taux sériques de 25-OHD plus élevés associés à des risques plus faibles de développer quelques types de cancers (126). A l'inverse, les UVA et B sont responsables de l'apparition de cancers cutanés, essentiellement les mélanomes. Ainsi, l'exposition solaire ne doit pas être conseillée et le déficit en vitamine D toujours corrigé par des suppléments alimentaires.

Il existe des récepteurs à la vitamine D dans beaucoup cellules de l'organisme(cf chapitre métabolisme) .Des modèles expérimentaux tendent à démontrer que le calcitriol facilite la différenciation cellulaire et exerce des activités anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, pro-apoptotiques et anti-proliférantes (127) Sur cultures cellulaires , le calcitriol participe à l'expression des récepteurs des androgènes et de l'oestradiol , module l'action de facteurs de croissance via une action sur les protéines de transport (IGFBP-3) et interfère avec l'action de kinases impliquées dans la carcinogenèse.

Des taux bas de vitamine D sérique peuvent être associés à des facteurs de risque de cancers : tels que l'obésité (la vitamine D est stockée dans le tissu adipeux), l'absence d'activité physique (corrélée souvent à moins d'activité en plein air et donc à une exposition solaire moindre), le fait d'avoir une peau pigmentée (facteur de risque aux USA, avec une synthèse moins importante de vitamine D en réponse à l'exposition au soleil). La maladie en elle-même peut empêcher ou réduire l'exposition au soleil, modifier l'alimentation qui peut apporter de la vitamine D. Un lien causal est donc difficile à mettre en évidence.

Les données cliniques sont contradictoires.

Trois essais d'intervention ont été publiés, l'un en Grande Bretagne, deux aux USA ; ces études ne retrouvent pas tous cancers confondus de réduction d'incidence dans les bras avec supplémentation en vitamine D.

Concernant le risque de survenue de cancer du sein :

En France l'étude E3N citée plus haut ne trouve globalement pas de lien entre taux de vitamine D et cancer mais cependant dans les régions avec plus forte exposition aux UV et chez les femmes ménopausée, ayant un apport alimentaire riche en vitamine D ou une supplémentation en vitamine D, le risque de cancer du sein est diminué (HR = 0,68 IC : 0,54-0,85) (128)

Une méta analyse qui a repris 10 articles, a été publiée en 2010 (129). Elle ne trouve pas dans les études prospectives de lien entre les taux de vitamine D et le risque de survenue de cancer. Au contraire, les études cas-témoins trouvent une réduction significative ; mais les auteurs soulignent le caractère hétérogène des études.

Concernant le cancer du colon, la majorité des études trouvent un rôle « protecteur » . Une métaanalyse conclut que les sujets qui ont un taux de vitamine D ≥ à 33 ng/ml ont un risque divisé par deux de développer un cancer par rapport aux sujets ayant un taux ≤ à 12 ng/ml. L'étude européenne EPIC a confirmé ces données.

Concernant le cancer de la prostate une méta analyse a repris 25 études prospectives et il n'a pas été trouvé de corrélation. Pour les études cas-témoins les auteurs observent une grande hétérogénéité et concluent qu'il est peu probable que la vitamine D joue un rôle majeur tant dans la prévention du cancer de la prostate de même dans sa progression (130).

Dans les cancers de l’endomètre, de l’œsophage, de l’estomac, des reins, des ovaires, du pancréas et les lymphomes non hodgkiniens, il n’a pas été retrouvé d’association. Il faut noter cependant qu’un excès de risque de cancer du pancréas a été observé pour des taux élevés de vitamine D (> 100 nmol/l) (131-132).

Concernant le cancer du poumon, les données sont rares et contradictoires. Dans l’étude NHANES, aucune corrélation n’a été mise en évidence initialement, mais avec plus de recul on a noté une mortalité accrue par cancer du poumon chez les hommes qui avaient initialement de forts taux de vitamine D. Dans une étude finlandaise il n’a globalement pas été noté d’association entre taux de vitamine D et cancer ; par contre une réduction du risque a été observé chez les femmes et chez les moins de 50 ans. Une récente étude cas-témoins aux Etats-Unis n’a retrouvé aucune association chez des hommes fumeurs sauf peut-être chez ceux ayant été prélevés en hiver au moment où la biosynthèse de la vitamine D est réduite (132)

Au total, il est difficile d’affirmer que des taux sériques élevés de vitamine D protègent de l’apparition de certains cancers ; même si les données expérimentales sont en faveur d’un rôle bénéfique de cette vitamine. Des essais d’intervention sont en cours.

Vitamine et Maladies rénales

La carence en vitamine D est fréquente au cours des maladies rénales chroniques. Cette carence a été longtemps ignorée jusqu’à la publication en 2003 de recommandations internationales de prise en charge des troubles phosphocalciques (133). Le dosage de la vitamine D (25OH) a mis en évidence le fait que les patients à tous les stades de la maladie rénale (stades 2 à 5 avant dialyse et également chez les patients traités par dialyse chronique (Table 1) présentent des concentrations sériques basses, voire effondrées de vitamine D (134)). Le dosage de 25 OHD est recommandé une à deux fois par an à partir du stade 3 de la maladie rénale chronique (fonction rénale inférieure à 60 ml/min). Les néphrologues à la suite de la 1ere recommandation internationale (2003) et compte tenu du fait qu’ils voient les patients fréquemment aux stades 4 et 5, et obligatoirement lorsqu’ils sont dialysés, instaurent une supplémentation régulière (138). Le nombre de malades auxquels la vitamine D est prescrite augmente régulièrement chaque année. Environ 10% des patients recevaient de la vitamine D en 2005, 20% en 2007 et 45% en 2009 (135), et ainsi les concentrations circulantes de vitamine D chez les insuffisants rénaux augmentent (Figure 1). Néanmoins en 2011, près de 60% des patients dialysés présentaient encore des taux circulants en dessous de la valeur considérée comme normale c’est à dire , 75 nmol/L (Figure 2).

Le diagnostic et la thérapeutique des anomalies minérales et osseuses au cours de la maladie rénale chronique sont complexes (135) La carence en vitamine D est fréquente et joue un rôle dans ces anomalies (136) De plus, une carence en vitamine D peut accentuer l’immunodépression très fréquente chez l’insuffisant rénal qui présente ainsi un risque accru d’infections et de cancers. De même, la faiblesse musculaire, quasi permanente chez le sujet en dialyse, est améliorée par l’administration de vitamine D (137-140) La supplémentation en vitamine D a pour but d’ atteindre une concentration sérique minimale de 75 nmol/l (30 ng/ml). Aussi une dose de 100 000 UI de vitamine D3 peut être proposé tous les mois pour corriger une carence (pendant 3 à 6 mois selon l’intensité de la carence) puis cette dose peut être donnée tous les 3 mois. Les cas d’intoxications sont extrêmement rares et s’expriment sous la forme d’une hypercalcémie. Le contrôle régulier de la calcémie chez ces patients permet de prévenir ce risque.

La question de l’administration des dérivés actifs de la vitamine D (alfacalcidol, calcitriol,) se pose en cas de maladie rénale chronique (141). En effet, en raison de la diminution du nombre de néphrons fonctionnels et d’une augmentation du fibroblast-growth factor (FGF)-23,

l'hydroxylation par le rein de la 25OH vitamine D en calcitriol (1-25) (OH)2 est réduite ; ainsi, les concentrations sériques de calcitriol baissent avec l'aggravation de la maladie rénale (144). Une fois le déficit en vitamine D corrigé, une supplémentation en un alpha (alfacalcidol) est utilisée dans le but de freiner l'hyperparathyroïdie secondaire. Le traitement par le (1-25) (OH)2 (calcitriol) est plus rarement prescrit, uniquement en cas de maladie sévère du tube proximal parce que la vitamine D n'est plus réabsorbée par le système mégaline-cubiline dans la bordure en brosse d'où un fuite majeure de 25 OH dans les urines. En France, 30% des patients dialysés (2007) et 10% des patients au stade IV et V non dialysés (2011) recevaient un traitement continu par un dérivé actif de la vitamine D (source Observatoire National du métabolisme phosphocalcique (142)). Dans des études rétrospectives cas-contrôles, il a été montré que les patients ayant subi une transplantation rénale et traités par des dérivés actifs de la vitamine D présentaient moins d'épisodes de rejets aigus. (142)

Table 1 : classification de la maladie rénale chronique (Société de Néphrologie 2009). DFG= débit de filtration glomérulaire mesuré ou estimé par une formule (Cockroft et Gault, MDRD, CKD-EPI, …)

Stade	DFG (ml/min/1,73m²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Figure 1 : Concentration sérique de 25OH Vitamine D chez les patients porteurs d'une maladie rénale sévère au stade IV, mais non encore dialysés (Observatoire National du Métabolisme Minéral et Osseux, n= 307 pts, Avril 2011

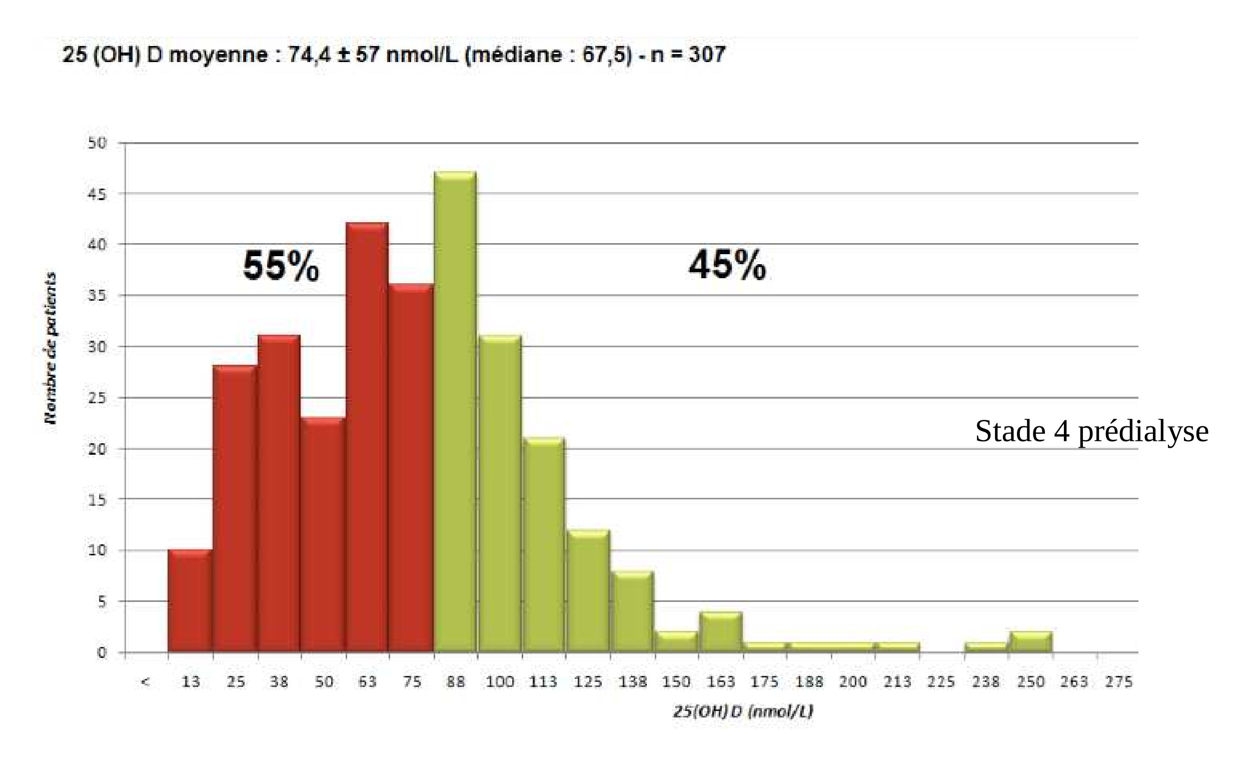
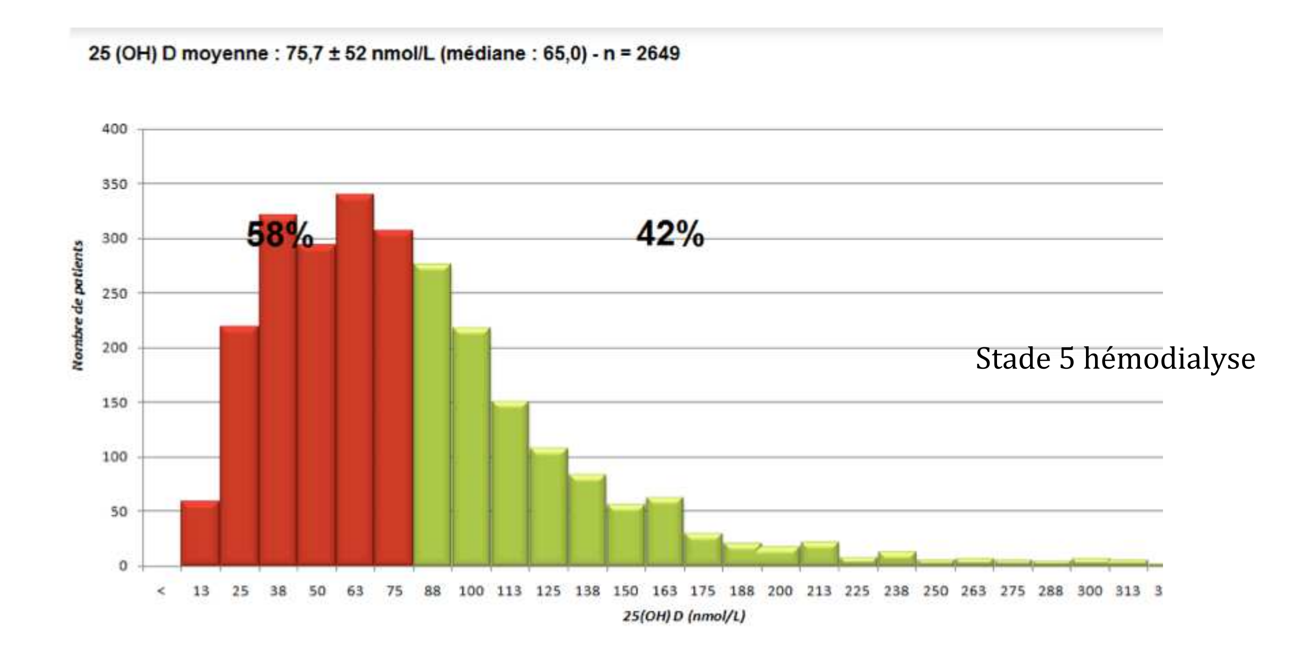


Figure 2 : Concentration sérique de 25OH Vitamine D chez les patients porteurs d'une maladie rénale sévère au stade V avec dialyse chronique (Observatoire National du Métabolisme Minéral et Osseux, n= 2649 pts, Avril 2011)



Vitamine D et neurologie

L'insuffisance en vitamine D, définie par un taux sanguin de 25-OH-D inférieur à 75 nmol/l , est très fréquente chez les patients neurologiques, puisque, à une insuffisance initiale déjà largement répandue dans la population générale, deux facteurs aggravants s'ajoutent souvent en neurologie: le handicap, limitant les sorties et donc l'exposition au soleil, et l'âge, diminuant la synthèse de vitamine D. Le rationnel impliquant une hypovitaminose D comme facteur pathogénique d'une affection neurologique quelconque doit donc être constitué, comme dans les autres pathologies médicales, d'arguments autres que la simple constatation d'un taux sanguin bas en vitamine D (143). S'il existe quelques données émergentes dans la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer, celles-ci sont encore insuffisantes pour suggérer que l'hypovitaminose D contribue à la pathogénie de ces deux maladies. En revanche, il existe maintenant un rationnel considérable suggérant que l'insuffisance en vitamine D constitue bien un des facteurs de risque de la sclérose en plaques (SEP), seule affection neurologique qui sera traitée ici.

La SEP est une affection auto-immune de cause encore inconnue mais dont on sait qu'elle est favorisée par de multiples facteurs de risque, à la fois génétiques (impliquant en particulier le système HLA) et environnementaux (144), qui interagissent entre eux. Dans l'environnement, 3 facteurs de risque ont été récemment identifiés: une infection transmise par le virus Epstein-Barr -- en particulier si celle-ci est survenue tardivement, après l'enfance, accélérant alors une cascade immunologique délétère -- le tabac et l'insuffisance en vitamine D. Les arguments suggérant que le manque de vitamine D contribue à la pathogénie de la SEP sont multiples: expérimentaux, épidémiologiques, génétiques, immunologiques et métaboliques et thérapeutiques (préliminaires).

Expérimentalement chez la Souris, un rôle bénéfique (préventif et curatif) du calcitriol, métabolite actif de la vitamine D, a été montré dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), qui est un des meilleurs modèles expérimentaux de la SEP (145-146). Cette action nécessite la présence de calcium, est plus marquée chez les femelles (avec une potentialisation par les œstrogènes) et parait résulter d'un effet immunomodulateur, via diverses cytokines et une stimulation des lymphocytes T régulateurs.

Des études épidémiologiques récentes ont suggéré que l'hypovitaminose D et/ou le manque d'ensoleillement (mais aussi l'effet protecteur de situations environnementales inverses) pourraient se manifester dès les générations précédentes (par l'épigénétique et le système HLA), au moment de la grossesse de la mère, dans l'enfance et l'adolescence et/ou chez l'adulte jeune (147), c'est-à-dire sur la totalité de la période qui précède la maladie et pendant laquelle le risque de SEP pourrait être ainsi continuellement modulé par l'environnement. On sait depuis longtemps que la latitude influence la prévalence de la SEP mais depuis peu que l'ensoleillement joue un rôle significatif dans cette prévalence (148). L'ensoleillement et les UVB entraînent la synthèse cutanée de vitamine D3, mais pourraient aussi avoir un effet immunomodulateur propre sur la peau (via les ganglions lymphatiques qui la drainent), c'est-à-dire sans faire intervenir la vitamine D (149): ces deux mécanismes immunologiques issus de l'action des UVB sur la peau – l'un avec, l'autre sans synthèse de vitamine D – s'effectuent en fait en parallèle et ne s'excluent pas. En faveur d'un rôle effectif de la vitamine D comme dernier maillon de cette chaîne de causalité environnementale, on peut retenir l'effet bénéfique sur le risque de SEP, de la prise régulière de suppléments en vitamine D (152) et d'un taux sanguin de vitamine D supérieur à 100 nmol/l chez le jeune adulte (150) ; en outre, une corrélation linéaire existe en début de maladie entre le taux sérique de vitamine D (sans supplémentation) et le taux au cours des poussées (151,152).

D'un point de vue immunologique, la vitamine D a un effet immunomodulateur général, y compris chez les patients ayant une SEP, en stimulant certaines cytokines et les lymphocytes T régulateurs, ce qui inhiberait les lymphocytes T1 agressifs et favoriserait les lymphocytes T2 protecteurs, réduisant ainsi les phénomènes inflammatoires (153). Il faut noter que ce mécanisme est analogue à celui des interférons béta dans la SEP et de la vitamine D dans l'EAE, où une potentialisation de l'interféron béta par la vitamine D a déjà été rapportée (157). Mais, outre cette action immunologique périphérique, la vitamine D pourrait avoir d'autres effets bénéfiques sur le système nerveux central lui-même (154).

Sur le plan génétique, des études récentes ont permis de montrer que le risque de SEP était influencé par la régulation génétique des récepteurs de la vitamine D (polymorphismes) (155), mais aussi par la régulation de la protéine sanguine porteuse des métabolites de la vitamine D (156).

Cliniquement, les patients ayant une SEP sont en grande majorité en carence de vitamine D dès les stades initiaux de la maladie (y compris dans le « syndrome cliniquement isolé »). Cette insuffisance augmente avec la durée de la maladie et serait due à la survenue successive au cours de la SEP de différents facteurs aggravant l'hypovitaminose D (phénomène d'Uthoff, handicap et âge). Moins de 5% des patients atteints de SEP en début d'évolution gardent des taux spontanés de vitamine D supérieurs à 100 nmol/l quelle que soit la saison. Ceci suggère que l'hypovitaminose D n'est pas nécessaire pour déclencher la maladie et que d'autres facteurs de risque, génétiques et environnementaux (y compris ceux survenus bien antérieurement au déclenchement) ont probablement joué un rôle prépondérant chez ces patients (148). Il n'en demeure pas moins vrai que les corrélations fortes existant entre les taux spontanés de vitamine D et les taux constatés lors des poussées chez des patients SEP en début d'évolution dans les études d'association évoquées plus haut (154,155) ont démontré que la vitamine D influence -- au moins qualitativement -- la fréquence des poussées de SEP. Des essais randomisés de phase II/III, qui viennent de commencer mais dont les premiers résultats ne seront connus que dans 2 ans environ, pourront quantifier avec précision l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les poussées de SEP. Quelques études de phases I/II ont déjà suggéré l'existence d'un effet marqué de la supplémentation en vitamine D sur les poussées. En outre, la prédiction faite dans les études d'association qu'une supplémentation en vitamine D aboutissant à une augmentation à 50 nmol/l du taux sanguin de 25-OH-D pourrait diminuer le taux de poussées de 50% (151,152) semble être confirmée dans une étude observationnelle ayant utilisé une supplémentation modérée en vitamine D (100 000 UI/mois) pendant 2,5 ans chez 156 patients atteints de SEP à rechutes (161). Dans cette étude, il a aussi été suggéré pour la première fois que l'effet bénéfique thérapeutique d'une supplémentation

systématique en vitamine D sur les poussées de SEP atteint un plateau pour les taux sanguin de 25-OH-D supérieurs à de 110-120 nmol/l.

En résumé, de multiples approches rationnelles différentes permettent de considérer que l'insuffisance en vitamine D constitue un des facteurs de risque environnementaux de la sclérose en plaques et plusieurs études cliniques récentes suggèrent que la vitamine D influence la fréquence des poussées de la maladie. Il reste à quantifier exactement cet effet par des essais thérapeutiques prospectifs randomisés en double aveugle. Mais, en attendant les résultats de telles études et d'un point de vue simplement médical général, il parait avisé de supplémenter dès maintenant en vitamine D les patients SEP chez qui une insuffisance en vitamine D est mise en évidence de façon à monter leur taux sanguin de 25-OH-D un peu au dessus du seuil de 100 nmol/l (157).

Conclusions :

L'Académie nationale de Médecine rappelle que :

- la vitamine D joue un rôle prépondérant dans le métabolisme phosphocalcique : absorption intestinale du calcium et fixation du calcium dans l'os. La carence en vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et une ostéomalacie ou une ostéopénie chez l'adulte.

- la vitamine D aurait également d'autres effets : prévention dans le développement de certaines maladies infectieuses, de certaines maladies auto-immunes ou à composante auto-immnune (SEP, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus), du syndrome métabolique chez l'enfant et chez l'adulte, du diabète de type 2 ; elle pourrait peut être avoir un éventuel rôle dans la différentiation cellulaire en relation avec l'apparition de certains cancers .Pour évaluer les effets potentiellement bénéfiques de la vitamine D, il faut attendre les résultats d'études prospectives randomisées encore insuffisantes.

- le statut vitaminique D d'un individu est défini par la mesure de la 25(OH)D sérique, en accord avec l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

- le taux de 25OHD sérique doit être supérieur à 75 nmol/L (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal et ne pas dépasser 200nmol/L, selon la majorité des auteurs.

Recommandations :

L'Académie nationale de Médecine recommande :

- qu'il soit porté une plus grande attention au statut vitaminique D de la population en France.

- qu'une méthode de référence de dosage de la 25OHD soit développée en France afin de pouvoir harmoniser les résultats obtenus.

- que des études épidémiologiques soient entreprises en France afin de connaître l'état du statut vitaminique D dans la population française selon les régions, l'âge, le sexe et la saison, ce qui permettrait d'émettre des recommandations adaptées.

- qu'un dosage de la 25OHD sérique soit pratiqué plus fréquemment au cours des maladies osseuses, digestives, intestinales ou rénales où il est justifié et soit couplé selon les cas au dosage de l'hormone parathyroïdienne sérique.

- que les apports quotidiens en vitamine D soient réévalués compte tenu de l'âge et le sexe quelque soit la saison, selon le tableau ci-dessous.

- que le déficit en vitamine D soit corrigé uniquement par supplémentation par voie orale et ne conduise pas les sujets concernés à allonger leur exposition solaire ou recourir à des cabines de bronzage dont on connaît le rôle majeur dans la survenue des cancers cutanés.

Cet apport peut être constitué par des doses journalières (cf le tableau) ou par l'administration intermittente de doses cumulée mensuelles ou bimensuelles. Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu c'est-à-dire des maladies hépatiques, rénales, intestinales et osseuses.

Il est également rappelé qu'un supplément en vitamine D en absence d'un apport calcique adéquat peut se révéler inefficace pour la minéralisation osseuse.

Tableau : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie Nationale de Médecine

	Recommandations (UI)			
Groupes	AJR	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0 -6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6 – 12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1 – 3 ans	400	800	600-800	2500
4 – 8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents Garçons				
9 – 13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14- 18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Hommes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans		600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Adolescents Filles				
9 – 13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14- 18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Femmes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans	200	600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Grossesse				
14 – 18 ans	400	800	800-1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800-1000	4000

31 – 50 ans	400	800	800-1000	4000
Allaitement				
14 – 18 ans	400	800	800-1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800-1000	4000
31 – 50 ans	400	800	800-1000	4000

Nota bene :

1 mcg = 40 UI.

AJC : Apports Journaliers conseillés proposés par l'APFAASPS ; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports Quotidiens Recommandés par l'Académie ; NS : Niveaux Supérieurs sans dangers.

******

Bibliographie

1 Holick M, Chen T, Lu Z *et al.* Vitamin D and skin physiology : a D-lightful story. *J. Bone Miner. Res.* 2007; 2(suppl 2):V28-V33.

1. Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88(suppl):491S-499S.
2. Speckert M, Huang G, Delanghe J. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin, Chim, Acta* 2006; 372: 33-42.
3. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. (Renal Physiol.)* 2005; 285:F8-F28.
4. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009; 94: 26-34.
5. Nemere I, Schwarz Z, Pedroso H *et al*. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D_3 which mediates rapid activation of protein kinase C. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 1353-1359.
6. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Rev.* 2008; 29: 726-776.
7. Souberbielle JC Vitamine D SEED 2010 Torino (Référence incomplete pas dans PubMed)
8. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly; consequence of bone loss and fractures and therapeutic implications *Endocrine Rev.* 2001;22:477-501.
9. Aloia JF, Talwur SA, Pollak S *et al*: Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African-American women: *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:602-609.

10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB *et al.* Prevention of non vertebral fractures with vitamin D and dose dependency. *Arch. Inter. Med.* 2009;169:551-561.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA *et al*. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency; an endocrine society clinical practice Guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 96 :1911-1930,
12. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C *et al.* Risk factors for vitamin D in women aged 20-50 years consulting in general practice. Eur. J. Gen. Pract. 2011;17:146-152.
13. Chapuy MC, Prezoissi P, Maomar *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in a adult normal population. *Osteoporsis Int.* 1997;7:439-43
14. Vieth R. Vitamin D supplementation 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69:842-56.
15. Vieth R, Chan PC, Mac Farlane GD. Efficacy and safety of vitamin D_3 exceeding the lowest observed adverse effect level.. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001;73: 288-294.
16. Hathcock JN, Shao A , Vieth R. Risk assessment for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:6-18
17. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2062-2072
18. Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 2003;11:908-909.
19. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71:1312S-1316S.
20. Salle BL, Delvin E, Lapillonne A, *et al*. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71:1317S-1324S
21. .Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP *et al.* Longitudinal study of calcium metabolism homeostasis during human pregnancy and lactation and after resorption of menses. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988;67:693-701.
22. Bodnar LM Simhan HN, Powers RW *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern of United States and their neonates. *J. Nutr*. 2007;137:447-452.
23. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A *et al*. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: A pilot study *Acta Paediatr*. 2001;90:567-570.
24. Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z *et al.* Vitamin D metabolites in human milk. *J. Pediatr.* 1982;100:745-748.
25. Salle BL, Glorieux FH, Lapillonne A. Vitamin D status in breastfed babies. *Acta Paediatr.* 1982; 87:766-727.
26. Salle BL, Laborie S, Delvin E *et al.* Vitamines liposolubles et allaitement. *J. Pediatr. Puéric.* 2002;15:454-462.
27. Greer FR, Ho M, Dodson D *et al.* Lack of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-hydroxyvitamin D in human milk. *J. Pediatr.* 1981;99:233-235.
28. Delvin EE,, Salle BL, ,Claris O, *et al*. E Oral vitamin A, E and D supplementation of preterm newborns either breast fed or formula fed: A 3 month longitudinal study *J.Ped.Gastro.Nutr.* 2005;40:43-47.
29. Ala-Houhala M, Koskinen T, Parviainen MT *et al.* 25-hydroxyvitamin D in human milk: effects of supplementation and season. *Am. J. Clin. Nutr*. 1988;48 :1057-1060.
30. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010;50:85-91.
31. Duhamel JF, Zeghoud F, Sempe M *et al.* Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur

les effets biologiques d'un apport répété de 100.000 UI de vitamine D. *Arch. Pediatr.* 2000;7:148-153.
32. Whiting SJ, Langlois KA, Vatandarast H *et al.* The vitamin D status of Canadian relative to the 2011 dietary references intakes: Our examination in children and adult with and without supplement use. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:128-135.
33. Mallet E. Faut-il supplémenter l'enfant et l'adolescent en cours de puberté en calcium et en vitamine D ? *Arch. Pediatr.* 2000 ;7: 117-120.
34. Abrams SA. Vitamin D requirements in adolescents: what is the target ? *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93 :483-484.
35. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al*. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J.Med.* 1992;327:1637-1642.
36. Khadgawat R, Brar KS, Gahlo M *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in Asian Indian patients with fragility hip fractures: a pilot study*. J. Assoc. Physicians. India* 2010;58: 539-542.
37. Oren Y, Shapira Y, Agon-Levin N *et al.* Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Israël Med Assoc J* 2010;12:751-756.
38. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS *et al.* Does increased sunlight exposure work in a strategy to improve vitamin D status in the elderly: a cluster randomised controlled trial. *Osteoporos Int.* 2012;23:615-624.
39. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL *et al.* Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; CD000227 (Withdrawn!! Doit être enlevée)
40. Bischof-Ferrari HA,Willet WC, Wong JB *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293 :2257-2264.
41. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie ID *et al.* Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15; (2): CD000227 (à être conservée)
42. Bischof-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A *et al.* Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture. A randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2010;170:813-820.
43. Nurmi-Lüthje I, Sund R, Juntunen M et al. Post-hip fracture use of prescribed calcium and vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality: a nation wide study in Finland. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26 :1845-1853.
44. Bischoff-Ferrari HA, Ralston SH, Binkley N *et al.* Randomized trial of alendronate plus vitamin D_3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif. Tissue Int.* 2011;88:485-494.
45. Bischof-Ferrari HA, Dawson-Hugues B, Stachelin HB *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit.. Med. J.* 2009:339;b3692 doi: 10. 1136/ *Brit.. Med. J.* b3692
46. De Jaeger C Cherin P. Vitamine D: effets sur la santé. Médecine et Longévité 2010;2:1820-1899.
47. Sanders KM, Stuart AL, Willianson E *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-1822.
48. Binkley N, Gemar D, Engelke J *et al.* Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1600 UI /day or 50 000 UI/month in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:981-988.

49. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B *et al.* La vitamine D chez l'adulte recommendations du GRIO. *Presse Médicale* 2011;40 :673-682.
50. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effect on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature. Rev. Immunol*. 2008 ;5 :685-698.
51. Wang TT, Nestel FP Bourdeau V *et al.* Cutting edge: 1,25-dihydrovitamin D_3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004;173:2909-2912.
52. Liu PT, Stenger S, Li H *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science* 2006;311:1773-1774.
53. Nelson CD, Renhardt TA,, Beitz DC *et al*. In vivo activation of the intracrine vitamine D pathway in innate immune cells and mammary tissue during a bacterial infection *PloS ONE*, 2010;5(11):e15469.
54. Yamshcikov AV, Desai NS, Blumberg HM *et al.* Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2009;15:438-449.
55. Van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G *et al.* Vitamin D_3 targets epidermal and dermal dentritic cells for induction of distinct regulatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011,;127:1532-1540.
56. Munger KL, Levin LI, Hollis BW *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-2838.
57. Hypponen E, LaaraE, Reunanen A *et al.* Intake of vitaminD and risk of type I diabetes: A birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
58. Dao CN, Patel P, Overton ET *et al*. Low vitamin D among HIV-infected adults: Prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infectd adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52:396-405.
59. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther* 2010;15:425-429.
60. Mehta S, Giovanucci E, Mugusi FM *et al*. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS One* 2010;5(1):e8770. doi:10.1371/journal.pone.0008770.
61. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM *et al.* Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J. Infect. Dis*. 2009;200:1022-1030.
62. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O *et al.* Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011;25 :1305-1315.
63. Yeni P (sous la direction de). Prise en Charge Médicale des Personnes Infectées par le VIH. Recommandations du Groupe d'experts. La Documentation Française. Paris 2010. p 132
64. ZIMMERMANN A. Vitamin D and disease prevention with special reference to coronary disease. *Prog. Biophy. Mol. Biol.* 2006,;92:39-48.
65. WANG L, PENCINA MJ, BOOTH SL. *et al* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
66. WANG LU , MANSON JA, SONG Y. Systematic review: Vitamin D supplementation in prevention of cardiovascular events *Ann. Int. Med.* 2010;152:315-323
67. GIOVANNUCCI E, LIU Y, HOLLIS BW. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch. Int. Med.* 2008;168:1174-1180.
68. MELAMED ML, MICHOS E, POST W: 25-Hydroxyvitamin D levels and risks of mortality in general population. *Arch. Int. Med*. 2008;168:1629-1637.
69. HOLICK MF. Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med.* 2007;357:266-280.

70. SCHLEITHOFF SS, ZIMMERMAN A, TENDERICH G *et al*. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006,;83:754-759.
71. LI YC. Vitamin D regulation of the renin angiotensin system. *J. Cell. Biochemistry* 2003;88,:327-331.
72. CARTHY EP, YAMASHITA W, HSU A. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989;13:954-959.
73. ARTAZA JN, NORRIS KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J. Endocrinol.* 2009;200:207-221.
74. SUGDEN JA, DAVIES JL, WITHAM MD *et al.* Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med.* 2008;25:320-325.
75. SIMPSON RU, HERSHEY SH, NIBBELINK KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007;103:521-524.
76. AUTIER P, GANDINI S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta analysis of randomized trials, *Arch. Med. Int.* 2007;167:1730-1737.
77. TRIVEDI DP, DOLL R, KHAW KT. Effect of vitamin D_3 Supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community. *Brit. Med. J.* 2003;326:469.
78. HSIA J ,HEISS G, REN H. : Women's Health Initiative Investigators. calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events*.* *Circulation* 2007;115,:846-854.
79. LACROIX AZ, KOTCHEN J, ANDERSON G.. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in post menopausal women. *J. Geront. Biol. Science. Med.* 2009;64:559-567.
80. MANSON JE. Vitamin D and the heart: Why we need large scale trials. Cleveland Clinic J. Med. 2010;77:903-911.
81. BOLLAND MJ. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation. *Brit. Med J.* 2008:336:262-266,
82. PRINCE RL Devine A, Dhaliwal SS *et al*. Effects of calcium supplementation on bone fracture and bone structure: Results of a 5-year, double-blind placebo-controlled trial in elderly women. *Arch. Int. Med.* 2006;166:869-875.
83. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS *et al.* Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level; Cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 1-9
84. London GM, Guérin AP, Verbeke FH *et al*. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: Potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007;18: 613-620.
85. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:722-724.
86. Parker J *et al.* Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-236.
87. De Jaeger C, Chérin P. Vitamine D: Éffets sur la santé: Recommandations de bon usage. J.mlong ; 2010 ;2 :182-199.
88. Li YC, Kong JK, Wei M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2010;110:229-238.
89. Pfeifer M, Bergerow B, Minne HW *et al.* Effects of a short-term vitamin D_3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:1633-1637.

90. Hagström E, Hellman P, Larsson TE *et al.* Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-2771.
91. Witham MD, Dove EJ, Dryburgh M *et al.* The effect of different doses of vitamin D_3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010;53:2112-2119.
92. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E *et al.* Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6:621-630.
93. Dong Y, Stallmann-jorgensen IS, Pollok NK *et al.* A 16-week randomised trial of 2000 international units daily vitamin D_3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:4584-4591.

94. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West. J. Med.* 1997;167:435-439.
95. Annweiler C, Schott AM, Berrut G *et al.* Vitamin D-related changes in physical performance: A systematic review. *J. Nutr. Health Aging* 2009;13:893-898.
96. Annweiler C, Beauchet O, Berrut G *et al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J. Nutr. Health Aging* 2009;13:90-95.
97. Goldstein MR. Myopathy, statins, and vitamin D deficiency. *Ann. Cardiol.* 2007;100:1328. (Commentary)
98. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ et al. Low serum 25(OH) vitamin D levels (< 32ng/ml) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Trans. Res.* 2009;153:11-16.

99. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo. Clin. Proc.* 2011;86:50-60.
100. Courbebaisse M. Vitamine D et Diabète. Club des jeunes néphrologues, Nice 2011.
101. VITAMINE D. Avancées Scientifiques 2011 Société Française des Antioxydants Mai 2011, Hôtel Scribe, Paris.
102. FAGHERAZZI G. Facteurs alimentaires, composantes du syndrome métabolique et risques de cancer du sein et de diabète de type II dans la cohorte E3N Doctorat de l'Université PARIS XI. 8 juin 2011-256p.
103. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;121:425-429.
104. Chertow BS., Sivitz xi., Baravetsky NG *et al.* Cellular Mechanisms of Insulin Release: The Effects of Vitamin D Deficiency and Repletion on Rat Insulin Secretion. Endocrinology. 1983:113:1511-1518.
105. Cade C., Norman AW. Vitamin D_3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat *in vivo.* *Endocrinology* 1986;119 :84-90
106. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A *et al.* Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: A birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
107. Zipitis CS., Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1diabetes: systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2008;93:512-517.
108. Norman A.W. Frankel BJ. Heldt AM *et al..* Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823-825.
109. Maestro B. Campión J. Dávila N *et al*. **Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D_3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells.** *Endocrinol. J.* 2000;**47:**383-391.

110. Dunlop TW. Väisänen S. Frank C *et al*. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D_3 and its nuclear receptor. *J. Mol. Biol*. 2005;349:248-260.
111. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D_3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men *Diabet. Med.* 2009;26 :19-27.
112. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomised, placebo-controlled trial. *Brit. J. Nutr.* 2010;103:549-55.
113. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M *et al.* Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:764-771.
114. Robinson JG., Manson JE, Larson *et al.* Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011;34:628-634.
115. Pittas AG., Dawson-Hughes B., Li T *et al.* Vitamin D and calcium intake in relation to type2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-656.
116. Pittas AG., Lau J., Hu FB *et al.* The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes.: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2017-2029.
117. Mitri J,MuranuMD, PittasAG Vitamin D and type 2 Diabetes a systematic review Eur J Clin Nutr 2011;65:1005-1015
118. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: Results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011;34:1133-1138.
119. Joergensen C., Gall MA., Schmedes A. *et al.* Vitamin D levels and mortaity in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-2243.
120. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr.* 2011.6-13.
121. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C *et al.* Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19:666-671.
122. Wortsman J., Matsuoka LY., Chen TC. *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:690-693.
123. Mason C, Xiao L, Imayama I *et al.* Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:95-103.
124. Styne DM. A plea for vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94: 963-964
125. Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann. Epidemiol.* 2009;19**:**446-454.
126. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu. Rev. Pharmacol .Toxicol.* 2011;**51:**311-336.
127. Engel P, Fagherazzi G, Mesrine S *et al.* Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk: results from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011;20**:**187-98.
128. Yin L, Grandi N, Raum E *et al.* Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur. J. Cancer* 2010;46**:**2196-205.
129. Gilbert R, Martin RM, Beynon R *et al.* Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22**:**319-340.

130. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am. J. Epidemiol.* 2010;172:4-9.
131. Weinstein SJ, Yu K, Horst RL *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer in male smokers: A nested case-control study, *PLoS ONE* 6: e20796.
132. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;42:S1-S201.
133. Pelletier S, Roth H, Bouchet JL *et al.* Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: A comparison between June 2005 and June 2008. *Nephrol. Ther.* 2010;6:11-20.
134. Pelletier S, Fouque D. Mineral and bone metabolism in dialysis: towards unified patient care? *Nephrol. Dial. Transplant. J.* 2011;26:7-9.
135. Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP *et al.* Association of Kidney Function, Vitamin D Deficiency, and Circulating Markers of Mineral and Bone Disorders in CKD. Am. J. Kidney Dis.. 2011;58:544-553.
136. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, *et al.* Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine.* 2011;78:10-16.
137. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2011;22:859-871.
138. Jean G, Lafage-Proust MH, Massy ZA *et al.* [Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients]. Nephrologie & therapeutique. 2009;5:520-532.
139. Isakova T, Wahl P, Vargas GS *et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1370-1378.
140. Pelletier S, Roth H, Bouchet JL *et al.* Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25:3062-3070.
141. Tanaci N, Karakose H, Guvener N *et al*. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: A retrospetive cohort study. *Transplant. Proc.* 2003:35:2885-2887.
142. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Méd.* 2011;40: 349-356.
143. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010;133:1869-1888.
144. Niino M. Vitamin D and its regulatory role in multiple sclerosis. *Drugs Today* 2010;46:279-290.
145. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2010; 6:156-766.
146. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: More than just the effect of vitamin D? Nat. Rev. Immunol. 2011;11:584-596.
147. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E *et al.* Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
148. Munger KL, Levin LI, Hollis BW *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832–2838.
149. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M *et al.* Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset MS. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 618-624.
150. Simpson S, Taylor B, Blizzard L *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in MS. *Ann Neurol* 2010; 68: 193-203.
151. Smolders J, Moen SM, Damoiseaux J *et al.* Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system.:Access and function. *J. Neurol. Sci.* 2011;311:37-43.

152. Van Etten E, Gysemans C, Branisteanu D *et al.* Novel insights in the immune function of the vitamin D system: synergism with interferon-beta. *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.* 2007;103:546–551.
153. Smolders J, Damoiseaux. Vitamin D as T-cell modulator in multiple sclerosis. *Vitam. Horm.* 2011;86:401-428.
154. Handunnetthi L, Ramagopalan S, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology* 2010; 74: 1905-1910.
155. Disanto G, Ramagopalan SV, Para AE *et al.* The emerging role of vitamin D binding protein in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011; 258: 353-358.
156. Pierrot-Deseilligny C., De Paz R, Rivaud-Pechoux S. Add-on effect of vitamin D supplementation in multiple sclerosis patients under first-line immunomodulatory therapy: An observational study of 125 patients with 2,5 year follow-up. Submitted for publication 2011.

*
* *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec le contenu de ce rapport.

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 29 mai 2012, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Pour copie certifiée conforme,

Le Secrétaire perpétuel,

Professeur Raymond ARDAILLOU